

Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Anhang 4-I zu Modul 4 A

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben

Stand: 05.12.2024

Inhaltsverzeichnis

1. UE nach SOC und PT	10
1.1 Studie MIRASOL	10
1.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT	10
1.1.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	10
1.1.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT	17
1.1.2.1 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	17
1.1.2.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot ...	25
1.1.2.3 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot	26
1.1.2.4 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie: Kaplan-Meier-Plot	27
1.1.2.5 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot	28
1.1.2.6 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie: Kaplan-Meier- Plot	29
1.1.2.7 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie: Kaplan-Meier-Plot	30
1.1.2.8 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	31
1.1.2.9 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie: Kaplan-Meier-Plot	32
1.1.2.10 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	33
1.1.2.11 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot	34
1.1.2.12 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Trockenes Auge: Kaplan-Meier-Plot	35
1.1.2.13 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Augenschmerzen: Kaplan-Meier-Plot	36
1.1.2.14 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Photophobie: Kaplan-Meier-Plot	37

1.1.2.15 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen: Kaplan-Meier-Plot	38
1.1.2.16 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe: Kaplan-Meier-Plot	39
1.1.2.17 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis: Kaplan-Meier-Plot	40
1.1.2.18 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis: Kaplan-Meier-Plot	41
1.1.2.19 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz: Kaplan-Meier-Plot	42
1.1.2.20 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö: Kaplan-Meier-Plot	43
1.1.2.21 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot ...	44
1.1.2.22 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis: Kaplan-Meier-Plot	45
1.1.2.23 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot ..	46
1.1.2.24 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie: Kaplan-Meier-Plot	47
1.1.2.25 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut: Kaplan-Meier-Plot	48
1.1.2.26 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen: Kaplan-Meier-Plot	49
1.1.2.27 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom: Kaplan-Meier-Plot	50
1.1.2.28 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Arthralgie: Kaplan-Meier-Plot	51
1.1.2.29 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher: Kaplan-Meier-Plot	52
1.1.2.30 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot	53
1.1.2.31 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt: Kaplan-Meier-Plot	54

1.2 Studie FORWARD 1	56
1.2.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT	56
1.2.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	56
1.2.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT	62
1.2.2.1 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	62
1.2.2.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	69
1.2.2.3 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot	70
1.2.2.4 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	71
1.2.2.5 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Angst: Kaplan-Meier-Plot	72
1.2.2.6 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	73
1.2.2.7 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	74
1.2.2.8 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Trockenes Auge: Kaplan-Meier-Plot	75
1.2.2.9 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratopathie: Kaplan-Meier-Plot	76
1.2.2.10 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen: Kaplan-Meier-Plot	77
1.2.2.11 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö: Kaplan-Meier-Plot	78
1.2.2.12 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis: Kaplan-Meier-Plot	79
1.2.2.13 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	80
1.2.2.14 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom: Kaplan-Meier-Plot	81
1.2.2.15 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot	82
1.2.2.16 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot	83
1.3 Meta-Analyse	85
1.3.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT	85

1.3.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	85
1.3.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT	93
1.3.2.1 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	93
1.3.2.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot ...	103
1.3.2.3 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot	104
1.3.2.4 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie: Kaplan-Meier-Plot	105
1.3.2.5 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot	106
1.3.2.6 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie: Kaplan-Meier-Plot	107
1.3.2.7 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Dehydratation: Kaplan-Meier-Plot	108
1.3.2.8 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie: Kaplan-Meier-Plot	109
1.3.2.9 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	110
1.3.2.10 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie: Kaplan-Meier-Plot	111
1.3.2.11 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	112
1.3.2.12 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot	113
1.3.2.13 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Trockenes Auge: Kaplan-Meier-Plot	114
1.3.2.14 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Augenschmerzen: Kaplan-Meier-Plot	115
1.3.2.15 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratopathie: Kaplan-Meier-Plot	116
1.3.2.16 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Photophobie: Kaplan-Meier-Plot	117
1.3.2.17 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen: Kaplan-Meier-Plot	118

1.3.2.18 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert: Kaplan-Meier-Plot	119
1.3.2.19 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe: Kaplan-Meier-Plot	120
1.3.2.20 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis: Kaplan-Meier-Plot	121
1.3.2.21 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis: Kaplan-Meier-Plot	122
1.3.2.22 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz: Kaplan-Meier-Plot	123
1.3.2.23 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö: Kaplan-Meier-Plot	124
1.3.2.24 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot ...	125
1.3.2.25 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis: Kaplan-Meier-Plot	126
1.3.2.26 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Leber- und Gallenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	127
1.3.2.27 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot .	128
1.3.2.28 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie: Kaplan-Meier-Plot	129
1.3.2.29 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut: Kaplan-Meier-Plot	130
1.3.2.30 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen: Kaplan-Meier-Plot	131
1.3.2.31 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom: Kaplan-Meier-Plot	132
1.3.2.32 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Arthralgie: Kaplan-Meier-Plot	133
1.3.2.33 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	134

1.3.2.34 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher: Kaplan-Meier-Plot	135
1.3.2.35 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot	136
2. Schwere UE nach SOC und PT	138
2.1 Studie MIRASOL	138
2.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	138
2.1.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	138
2.1.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	140
2.1.2.1 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	140
2.1.2.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	143
2.1.2.3 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot	144
2.1.2.4 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot	145
2.1.2.5 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie: Kaplan-Meier-Plot	146
2.1.2.6 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	147
2.1.2.7 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung: Kaplan-Meier-Plot	148
2.1.2.8 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	149
2.2. Studie FORWARD 1	151
2.2.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	151
2.2.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	151
2.2.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	154
2.2.2.1 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	154

2.2.2.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	157
2.2.2.3 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie: Kaplan-Meier-Plot	158
2.2.2.4 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	159
2.3 Meta-Analyse	161
2.3.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	161
2.3.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	161
2.3.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	163
2.3.2.1 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	163
2.3.2.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	166
2.3.2.3 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot	167
2.3.2.4 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot	168
2.3.2.5 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot	169
2.3.2.6 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	170
2.3.2.7 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung: Kaplan-Meier-Plot	171
2.3.2.8 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	172
3. SUE nach SOC und PT	174
3.1 Studie MIRASOL	174
3.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	174
3.1.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	174
3.1.2 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	175

3.1.2.1	Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	175
3.1.2.2	Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot	176
3.2	Studie FORWARD 1	178
3.2.1	Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	178
3.2.1.1	Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	178
3.2.2	Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	180
3.2.2.1	Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	180
3.3	Meta-Analyse	183
3.3.1	Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	183
3.3.1.1	Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	183
3.3.2	Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT	185
3.3.2.1	Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse	185
3.3.2.2	Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	186
3.3.2.3	Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot	187
3.3.2.4	Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot	188

1. UE nach SOC und PT

1.1 Studie MIRASOL

1.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	218	207			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	66 (30 %)	56 (27 %)	1,13 [0,836; 1,537] 0,4186	1,19 [0,782; 1,810] 0,4172	0,04 [-0,051; 0,122] 0,4161
COVID-19 (PT)	15 (7 %)	11 (5 %)	1,29 [0,606; 2,730] 0,5122	1,31 [0,586; 2,919] 0,5119	0,02 [-0,030; 0,061] 0,5095
Harnwegsinfektion (PT)	16 (7 %)	16 (8 %)	0,95 [0,486; 1,856] 0,8808	0,95 [0,459; 1,949] 0,8805	-0,00 [-0,054; 0,046] 0,8806
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	48 (22 %)	105 (51 %)	0,43 [0,326; 0,577] < 0,0001	0,28 [0,184; 0,424] < 0,0001	-0,29 [-0,375; -0,199] < 0,0001
Anämie (PT)	21 (10 %)	71 (34 %)	0,28 [0,178; 0,443] < 0,0001	0,21 [0,125; 0,355] < 0,0001	-0,24 [-0,321; -0,169] < 0,0001
Leukopenie (PT)	2 (1 %)	11 (5 %)	0,17 [0,039; 0,782] 0,0226	0,16 [0,035; 0,763] 0,0212	-0,04 [-0,076; -0,011] 0,0096
Neutropenie (PT)	24 (11 %)	59 (29 %)	0,39 [0,250; 0,599] < 0,0001	0,31 [0,186; 0,526] < 0,0001	-0,17 [-0,249; -0,100] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	18 (8 %)	33 (16 %)	0,51 [0,292; 0,900] 0,0200	0,50 [0,283; 0,878] 0,0160	-0,08 [-0,143; -0,014] 0,0173
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	74 (34 %)	74 (36 %)	0,96 [0,737; 1,240] 0,7330	0,93 [0,626; 1,391] 0,7331	-0,02 [-0,107; 0,075] 0,7332

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	207	RR	OR	ARR
Appetit vermindert (PT)	39 (18 %)	28 (14 %)	1,33 [0,850; 2,073] 0,2131	1,40 [0,826; 2,362] 0,2130	0,04 [-0,025; 0,114] 0,2095
Hypokaliämie (PT)	14 (6 %)	14 (7 %)	0,93 [0,459; 1,889] 0,8432	0,93 [0,428; 2,000] 0,8435	-0,00 [-0,052; 0,042] 0,8437
Hypomagnesiämie (PT)	10 (5 %)	18 (9 %)	0,53 [0,254; 1,109] 0,0920	0,49 [0,218; 1,115] 0,0895	-0,04 [-0,087; 0,006] 0,0864
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	26 (12 %)	13 (6 %)	1,93 [1,017; 3,647] 0,0443	2,06 [1,024; 4,128] 0,0427	0,06 [0,003; 0,112] 0,0371
Schlaflosigkeit (PT)	12 (6 %)	6 (3 %)	1,97 [0,742; 5,237] 0,1733	2,03 [0,741; 5,538] 0,1691	0,03 [-0,011; 0,065] 0,1580
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	115 (53 %)	70 (34 %)	1,58 [1,261; 1,983] 0,0001	2,31 [1,540; 3,463] 0,0001	0,19 [0,104; 0,285] < 0,0001
Dysgeusie (PT)	11 (5 %)	10 (5 %)	1,08 [0,468; 2,477] 0,8621	1,08 [0,441; 2,661] 0,8612	0,00 [-0,037; 0,044] 0,8611
Kopfschmerzen (PT)	31 (14 %)	20 (10 %)	1,50 [0,879; 2,577] 0,1366	1,58 [0,869; 2,875] 0,1332	0,05 [-0,014; 0,109] 0,1282
Periphere Neuropathie (PT)	47 (22 %)	30 (14 %)	1,51 [0,995; 2,279] 0,0528	1,67 [0,998; 2,805] 0,0508	0,07 [0,001; 0,144] 0,0469
Parästhesie (PT)	11 (5 %)	1 (0,5 %)	10,79 [1,397; 83,352] 0,0226	12,19 [1,463; 101,519] 0,0208	0,05 [0,016; 0,077] 0,0029
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	21 (10 %)	12 (6 %)	1,66 [0,833; 3,320] 0,1494	1,73 [0,824; 3,633] 0,1478	0,04 [-0,012; 0,089] 0,1385
Augenerkrankungen (SOC)	124 (57 %)	18 (9 %)	6,47 [4,106; 10,191] < 0,0001	14,03 [7,997; 24,599] < 0,0001	0,48 [0,403; 0,556] < 0,0001
Katarakt (PT)	35 (16 %)	1 (0,5 %)	31,92 [4,573; 222,873] 0,0005	39,66 [5,356; 293,574] 0,0003	0,16 [0,106; 0,205] < 0,0001

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	218	207	RR	OR	ARR
Trockenes Auge (PT)	63 (29 %)	5 (2 %)	11,86 [4,883; 28,791] < 0,0001	15,80 [6,199; 40,257] < 0,0001	0,27 [0,201; 0,329] < 0,0001
Augenschmerzen (PT)	21 (10 %)	1 (0,5 %)	19,29 [2,721; 136,754] 0,0031	20,88 [2,851; 152,937] 0,0028	0,09 [0,051; 0,132] < 0,0001
Keratitis (PT)	11 (5 %)	0 (0 %)	3,62 [1,216; 10,786] 0,0208	3,81 [1,240; 11,728] 0,0195	0,05 [0,021; 0,080] 0,0007
Keratopathie (PT)	71 (33 %)	0 (0 %)	18,08 [6,689; 48,851] < 0,0001	26,37 [9,429; 73,733] < 0,0001	0,33 [0,264; 0,389] < 0,0001
Photophobie (PT)	42 (19 %)	1 (0,5 %)	39,51 [5,507; 283,416] 0,0003	48,39 [6,635; 352,931] 0,0001	0,19 [0,134; 0,241] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	93 (43 %)	5 (2 %)	17,37 [7,249; 41,625] < 0,0001	32,01 [12,353; 82,941] < 0,0001	0,40 [0,332; 0,469] < 0,0001
Sehschärfe vermindert (PT)	29 (13 %)	0 (0 %)	7,95 [2,846; 22,230] 0,0001	9,04 [3,150; 25,962] < 0,0001	0,13 [0,088; 0,178] < 0,0001
Mouches volantes (PT)	12 (6 %)	2 (1 %)	5,63 [1,295; 24,498] 0,0212	5,70 [1,299; 25,056] 0,0211	0,05 [0,012; 0,079] 0,0074
Herzerkrankungen (SOC)	8 (4 %)	13 (6 %)	0,60 [0,252; 1,408] 0,2379	0,58 [0,232; 1,432] 0,2353	-0,03 [-0,066; 0,016] 0,2326
Gefäßerkrankungen (SOC)	25 (11 %)	22 (11 %)	1,10 [0,646; 1,876] 0,7249	1,12 [0,604; 2,063] 0,7251	0,01 [-0,048; 0,070] 0,7248
Hypertonie (PT)	11 (5 %)	8 (4 %)	1,32 [0,545; 3,178] 0,5423	1,34 [0,524; 3,412] 0,5427	0,01 [-0,027; 0,051] 0,5400
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	69 (32 %)	60 (29 %)	1,11 [0,830; 1,477] 0,4889	1,16 [0,765; 1,752] 0,4893	0,03 [-0,057; 0,118] 0,4886

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	218	207	RR	OR	ARR
Husten (PT)	24 (11 %)	14 (7 %)	1,63 [0,873; 3,054] 0,1251	1,72 [0,862; 3,430] 0,1239	0,04 [-0,011; 0,097] 0,1176
Dyspnoe (PT)	17 (8 %)	27 (13 %)	0,61 [0,346; 1,079] 0,0893	0,57 [0,300; 1,088] 0,0887	-0,05 [-0,108; 0,007] 0,0865
Epistaxis (PT)	4 (2 %)	19 (9 %)	0,20 [0,070; 0,592] 0,0034	0,19 [0,066; 0,566] 0,0027	-0,07 [-0,116; -0,029] 0,0010
Pneumonitis (PT)	16 (7 %)	1 (0,5 %)	14,82 [2,015; 109,007] 0,0081	14,82 [2,058; 106,722] 0,0074	0,07 [0,032; 0,105] 0,0002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	156 (72 %)	137 (66 %)	1,08 [0,949; 1,226] 0,2441	1,28 [0,846; 1,930] 0,2440	0,05 [-0,036; 0,140] 0,2431
Bauch aufgetrieben (PT)	14 (6 %)	11 (5 %)	1,25 [0,583; 2,672] 0,5688	1,27 [0,557; 2,904] 0,5689	0,01 [-0,031; 0,057] 0,5666
Abdominalschmerz (PT)	68 (31 %)	31 (15 %)	2,08 [1,423; 3,033] 0,0002	2,55 [1,585; 4,100] 0,0001	0,16 [0,084; 0,242] 0,0001
Schmerzen Oberbauch (PT)	12 (6 %)	12 (6 %)	0,94 [0,432; 2,044] 0,8744	0,94 [0,412; 2,128] 0,8746	-0,00 [-0,048; 0,041] 0,8747
Aszites (PT)	9 (4 %)	11 (5 %)	0,80 [0,339; 1,876] 0,6042	0,79 [0,327; 1,921] 0,6067	-0,01 [-0,052; 0,030] 0,6073
Obstipation (PT)	59 (27 %)	40 (19 %)	1,40 [0,982; 1,996] 0,0630	1,56 [0,982; 2,464] 0,0600	0,08 [-0,002; 0,156] 0,0575
Diarrhö (PT)	63 (29 %)	36 (17 %)	1,66 [1,147; 2,393] 0,0072	1,89 [1,194; 2,980] 0,0065	0,11 [0,034; 0,195] 0,0054
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	12 (6 %)	6 (3 %)	1,90 [0,732; 4,916] 0,1878	1,98 [0,719; 5,459] 0,1862	0,03 [-0,012; 0,064] 0,1745
Übelkeit (PT)	58 (27 %)	60 (29 %)	0,92 [0,677; 1,246] 0,5838	0,89 [0,578; 1,361] 0,5839	-0,02 [-0,108; 0,061] 0,5839

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	218	207	RR	OR	ARR
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (2 %)	10 (5 %)	0,38 [0,121; 1,176] 0,0928	0,36 [0,110; 1,180] 0,0918	-0,03 [-0,064; 0,004] 0,0822
Stomatitis (PT)	8 (4 %)	23 (11 %)	0,33 [0,152; 0,718] 0,0052	0,30 [0,132; 0,693] 0,0047	-0,07 [-0,124; -0,025] 0,0031
Erbrechen (PT)	39 (18 %)	37 (18 %)	1,00 [0,669; 1,501] 0,9904	1,00 [0,609; 1,652] 0,9904	0,00 [-0,072; 0,073] 0,9904
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	14 (6 %)	3 (1 %)	4,39 [1,279; 15,065] 0,0187	4,58 [1,301; 16,153] 0,0178	0,05 [0,013; 0,086] 0,0079
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	36 (17 %)	76 (37 %)	0,45 [0,320; 0,638] < 0,0001	0,34 [0,212; 0,532] < 0,0001	-0,20 [-0,282; -0,119] < 0,0001
Alopezie (PT)	3 (1 %)	29 (14 %)	0,10 [0,031; 0,316] 0,0001	0,08 [0,023; 0,263] < 0,0001	-0,13 [-0,176; -0,077] < 0,0001
Trockene Haut (PT)	2 (1 %)	16 (8 %)	0,13 [0,033; 0,525] 0,0041	0,13 [0,030; 0,541] 0,0053	-0,07 [-0,106; -0,028] 0,0007
Nagelerkrankungen (PT)	2 (1 %)	11 (5 %)	0,17 [0,038; 0,762] 0,0206	0,16 [0,036; 0,736] 0,0183	-0,04 [-0,078; -0,011] 0,0088
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)	1 (0,5 %)	11 (5 %)	0,08 [0,010; 0,677] 0,0200	0,08 [0,011; 0,620] 0,0152	-0,05 [-0,080; -0,017] 0,0029
Ausschlag (PT)	7 (3 %)	10 (5 %)	0,70 [0,275; 1,803] 0,4653	0,69 [0,255; 1,865] 0,4644	-0,01 [-0,051; 0,023] 0,4636
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	75 (34 %)	51 (25 %)	1,39 [1,031; 1,869] 0,0309	1,60 [1,047; 2,451] 0,0299	0,10 [0,010; 0,182] 0,0279
Arthralgie (PT)	34 (16 %)	11 (5 %)	2,89 [1,511; 5,529] 0,0013	3,25 [1,603; 6,598] 0,0011	0,10 [0,045; 0,159] 0,0005

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	218	207	RR	OR	ARR
Rückenschmerzen (PT)	20 (9 %)	17 (8 %)	1,11 [0,598; 2,053] 0,7449	1,12 [0,570; 2,190] 0,7456	0,01 [-0,045; 0,063] 0,7451
Myalgie (PT)	21 (10 %)	7 (3 %)	2,77 [1,218; 6,304] 0,0151	3,02 [1,240; 7,330] 0,0149	0,06 [0,015; 0,107] 0,0092
Schmerz in einer Extremität (PT)	13 (6 %)	11 (5 %)	1,11 [0,511; 2,419] 0,7883	1,12 [0,490; 2,559] 0,7886	0,01 [-0,038; 0,050] 0,7882
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	20 (9 %)	13 (6 %)	1,47 [0,750; 2,888] 0,2617	1,52 [0,734; 3,153] 0,2588	0,03 [-0,021; 0,080] 0,2539
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	11 (5 %)	15 (7 %)	0,70 [0,329; 1,487] 0,3524	0,68 [0,304; 1,527] 0,3512	-0,02 [-0,067; 0,024] 0,3503
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	123 (56 %)	115 (56 %)	1,02 [0,864; 1,205] 0,8126	1,05 [0,710; 1,548] 0,8124	0,01 [-0,082; 0,104] 0,8124
Asthenie (PT)	42 (19 %)	36 (17 %)	1,12 [0,749; 1,666] 0,5879	1,14 [0,701; 1,870] 0,5892	0,02 [-0,053; 0,094] 0,5885
Ermüdung (PT)	66 (30 %)	52 (25 %)	1,20 [0,881; 1,638] 0,2472	1,29 [0,840; 1,972] 0,2460	0,05 [-0,035; 0,136] 0,2438
Ödem peripher (PT)	11 (5 %)	18 (9 %)	0,58 [0,283; 1,195] 0,1401	0,56 [0,256; 1,206] 0,1371	-0,04 [-0,084; 0,012] 0,1363
Fieber (PT)	14 (6 %)	12 (6 %)	1,12 [0,532; 2,354] 0,7674	1,13 [0,509; 2,495] 0,7680	0,01 [-0,039; 0,053] 0,7676
Untersuchungen (SOC)	63 (29 %)	47 (23 %)	1,29 [0,926; 1,794] 0,1325	1,40 [0,905; 2,168] 0,1310	0,06 [-0,019; 0,148] 0,1273

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	218	207	RR	OR	ARR
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	20 (9 %)	9 (4 %)	2,17 [0,984; 4,770] 0,0549	2,26 [0,993; 5,164] 0,0519	0,05 [0,002; 0,096] 0,0425
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	25 (11 %)	9 (4 %)	2,65 [1,258; 5,604] 0,0104	2,86 [1,300; 6,304] 0,0090	0,07 [0,021; 0,121] 0,0059
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	10 (5 %)	4 (2 %)	2,30 [0,723; 7,297] 0,1585	2,32 [0,727; 7,378] 0,1554	0,03 [-0,008; 0,059] 0,1393
Gewicht erniedrigt (PT)	19 (9 %)	7 (3 %)	2,68 [1,130; 6,355] 0,0253	2,84 [1,154; 6,987] 0,0231	0,05 [0,010; 0,099] 0,0163
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	6 (3 %)	17 (8 %)	0,34 [0,135; 0,859] 0,0225	0,33 [0,128; 0,839] 0,0200	-0,05 [-0,097; -0,010] 0,0159
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	27 (12 %)	20 (10 %)	1,30 [0,758; 2,242] 0,3371	1,35 [0,729; 2,513] 0,3369	0,03 [-0,030; 0,088] 0,3334
<p>Analysepopulation: Safety</p> <p>Datenschmitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.</p> <p>Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p>					

1.1.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1.2.1 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	66 (30 %) 45,57 [34,286; NA] (Wochen)	56 (27 %) 35,43 [22,429; NA] (Wochen)	0,79 [0,550; 1,143] 0,2157
COVID-19 (PT)	15 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,72 [0,317; 1,632] 0,4342
Harnwegsinfektion (PT)	16 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	16 (8 %) 56,43 [56,429; NA] (Wochen)	0,60 [0,292; 1,228] 0,1625
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	48 (22 %) NA [NA; NA] (Wochen)	105 (51 %) 8,29 [6,286; 16,143] (Wochen)	0,25 [0,173; 0,355] < 0,0001
Anämie (PT)	21 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	71 (34 %) 46,86 [16,143; NA] (Wochen)	0,18 [0,107; 0,294] < 0,0001
Leukopenie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [44,143; NA] (Wochen)	0,13 [0,028; 0,580] 0,0014
Neutropenie (PT)	24 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	59 (29 %) NA [31,143; NA] (Wochen)	0,28 [0,173; 0,449] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	33 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,33 [0,182; 0,602] 0,0002

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	74 (34 %) 73,14 [48,429; NA] (Wochen)	74 (36 %) 26,14 [15,286; 40,857] (Wochen)	0,75 [0,538; 1,042] 0,0866
Appetit vermindert (PT)	39 (18 %) NA [NA; NA] (Wochen)	28 (14 %) NA [44,429; NA] (Wochen)	1,14 [0,698; 1,868] 0,5953
Hypokaliämie (PT)	14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	14 (7 %) NA [43,286; NA] (Wochen)	0,62 [0,290; 1,344] 0,2291
Hypomagnesiämie (PT)	10 (5 %) NA [73,143; NA] (Wochen)	18 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,36 [0,153; 0,827] 0,0118
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	26 (12 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,53 [0,776; 3,025] 0,2112
Schlaflosigkeit (PT)	12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,59 [0,588; 4,305] 0,3508
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	115 (53 %) 9,14 [7,143; 19,143] (Wochen)	70 (34 %) 28,43 [12,143; NA] (Wochen)	1,48 [1,095; 1,996] 0,0097
Dysgeusie (PT)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,94 [0,392; 2,252] 0,8882
Kopfschmerzen (PT)	31 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	20 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,21 [0,677; 2,148] 0,5239
Periphere Neuropathie (PT)	47 (22 %) NA [NA; NA] (Wochen)	30 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,30 [0,815; 2,060] 0,2703

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Parästhesie (PT)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8,38 [1,077; 65,270] 0,0075
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	21 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,31 [0,641; 2,680] 0,4543
Augenerkrankungen (SOC)	124 (57 %) 10,14 [8,143; 13,714] (Wochen)	18 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	7,41 [4,496; 12,221] < 0,0001
Katarakt (PT)	35 (16 %) NA [52,857; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	18,13 [2,456; 133,849] < 0,0001
Trockenes Auge (PT)	63 (29 %) 68,57 [37,143; NA] (Wochen)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11,05 [4,422; 27,593] < 0,0001
Augenschmerzen (PT)	21 (10 %) NA [72,000; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15,64 [2,086; 117,227] 0,0001
Keratitis (PT)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Keratopathie (PT)	71 (33 %) 58,14 [37,000; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Photophobie (PT)	42 (19 %) NA [71,286; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	29,68 [4,069; 216,522] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	93 (43 %) 31,14 [15,143; 39,286] (Wochen)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	16,77 [6,797; 41,381] < 0,0001

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Sehschärfe vermindert (PT)	29 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Mouches volantes (PT)	12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,90 [0,626; 13,436] 0,1316
Herzerkrankungen (SOC)	8 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,47 [0,192; 1,146] 0,0905
Gefäßerkrankungen (SOC)	25 (11 %) NA [79,286; NA] (Wochen)	22 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,87 [0,485; 1,574] 0,6535
Hypertonie (PT)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,06 [0,420; 2,695] 0,8959
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	69 (32 %) 40,14 [34,286; 52,714] (Wochen)	60 (29 %) 37,14 [27,286; NA] (Wochen)	0,72 [0,499; 1,025] 0,0686
Husten (PT)	24 (11 %) 130,14 [62,286; NA] (Wochen)	14 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,66 [0,314; 1,379] 0,2702
Dyspnoe (PT)	17 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	27 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,32 [0,163; 0,646] 0,0008
Epistaxis (PT)	4 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	19 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,16 [0,054; 0,476] 0,0001
Pneumonitis (PT)	16 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8,69 [1,130; 66,771] 0,0051

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	156 (72 %) 3,14 [1,286; 5,143] (Wochen)	137 (66 %) 4,14 [2,571; 5,571] (Wochen)	1,04 [0,820; 1,310] 0,7644
Bauch aufgetrieben (PT)	14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,92 [0,405; 2,073] 0,8342
Abdominalschmerz (PT)	68 (31 %) 127,86 [NA; NA] (Wochen)	31 (15 %) NA [43,571; NA] (Wochen)	1,86 [1,211; 2,868] 0,0036
Schmerzen Oberbauch (PT)	12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,69 [0,306; 1,563] 0,3762
Aszites (PT)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,56 [0,223; 1,415] 0,2173
Obstipation (PT)	59 (27 %) NA [NA; NA] (Wochen)	40 (19 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,23 [0,818; 1,843] 0,3197
Diarrhö (PT)	63 (29 %) NA [NA; NA] (Wochen)	36 (17 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,62 [1,072; 2,447] 0,0200
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,49 [0,554; 4,007] 0,4217
Übelkeit (PT)	58 (27 %) NA [NA; NA] (Wochen)	60 (29 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,83 [0,579; 1,202] 0,3314
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,25 [0,077; 0,809] 0,0138

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Stomatitis (PT)	8 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	23 (11 %) NA [51,571; NA] (Wochen)	0,18 [0,076; 0,438] < 0,0001
Erbrechen (PT)	39 (18 %) NA [NA; NA] (Wochen)	37 (18 %) NA [40,857; NA] (Wochen)	0,79 [0,496; 1,247] 0,3082
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,83 [0,791; 10,145] 0,0809
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	36 (17 %) 134,14 [NA; NA] (Wochen)	76 (37 %) 18,29 [13,429; 27,143] (Wochen)	0,29 [0,192; 0,437] < 0,0001
Alopezie (PT)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	29 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,07 [0,020; 0,226] < 0,0001
Trockene Haut (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	16 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,09 [0,021; 0,411] 0,0001
Nagelerkrankungen (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,13 [0,029; 0,604] 0,0017
Palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,05 [0,007; 0,419] 0,0001
Ausschlag (PT)	7 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,51 [0,192; 1,374] 0,1802
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	75 (34 %) 55,43 [32,000; NA] (Wochen)	51 (25 %) NA [30,143; NA] (Wochen)	1,15 [0,799; 1,650] 0,4529

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Arthralgie (PT)	34 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,18 [1,088; 4,376] 0,0211
Rückenschmerzen (PT)	20 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,82 [0,424; 1,582] 0,5541
Myalgie (PT)	21 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	7 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,97 [0,824; 4,712] 0,1112
Schmerz in einer Extremität (PT)	13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) 69,86 [69,857; NA] (Wochen)	0,85 [0,375; 1,911] 0,6882
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	20 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,18 [0,577; 2,406] 0,6501
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,49 [0,217; 1,104] 0,0811
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	123 (56 %) 12,86 [7,429; 21,143] (Wochen)	115 (56 %) 8,43 [6,143; 11,714] (Wochen)	0,89 [0,687; 1,154] 0,3821
Asthenie (PT)	42 (19 %) NA [NA; NA] (Wochen)	36 (17 %) NA [48,571; NA] (Wochen)	0,94 [0,595; 1,481] 0,7861
Ermüdung (PT)	66 (30 %) NA [NA; NA] (Wochen)	52 (25 %) NA [39,286; NA] (Wochen)	1,03 [0,714; 1,496] 0,8608
Ödem peripher (PT)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	18 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,31 [0,135; 0,726] 0,0045

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Fieber (PT)	14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,94 [0,432; 2,059] 0,8836
Untersuchungen (SOC)	63 (29 %) 85,29 [44,000; NA] (Wochen)	47 (23 %) NA [55,286; NA] (Wochen)	0,93 [0,626; 1,373] 0,7057
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	20 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [49,000; NA] (Wochen)	1,60 [0,721; 3,550] 0,2363
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	25 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,09 [0,969; 4,508] 0,0488
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	10 (5 %) NA [85,286; NA] (Wochen)	4 (2 %) NA [49,000; NA] (Wochen)	1,41 [0,427; 4,680] 0,5641
Gewicht erniedrigt (PT)	19 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	7 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,92 [0,786; 4,666] 0,1377
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,22 [0,082; 0,612] 0,0013
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	27 (12 %) 86,71 [71,571; NA] (Wochen)	20 (10 %) 60,00 [60,000; NA] (Wochen)	0,95 [0,516; 1,734] 0,8582

Analysepopulation: Safety

Datenschmitt: MIRASOL 27.10.2023

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

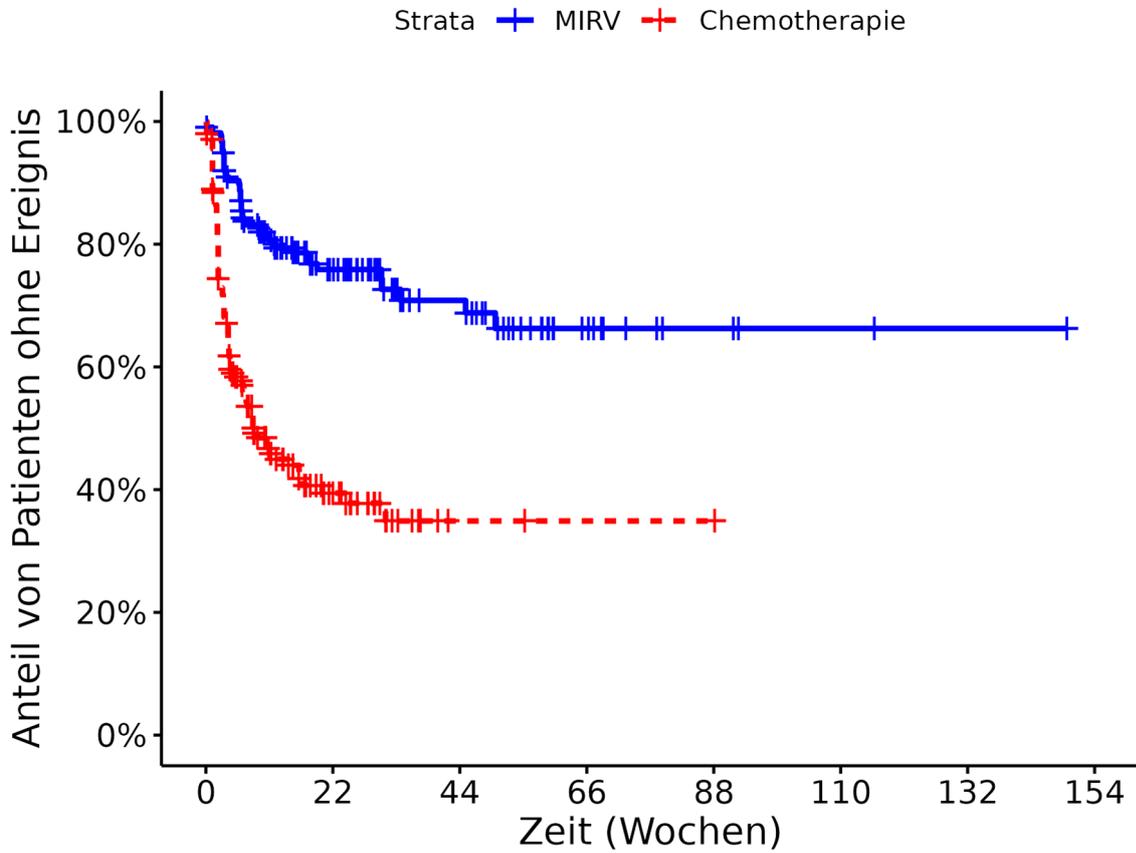
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

1.1.2.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gesamt SOC:

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by SOC 03

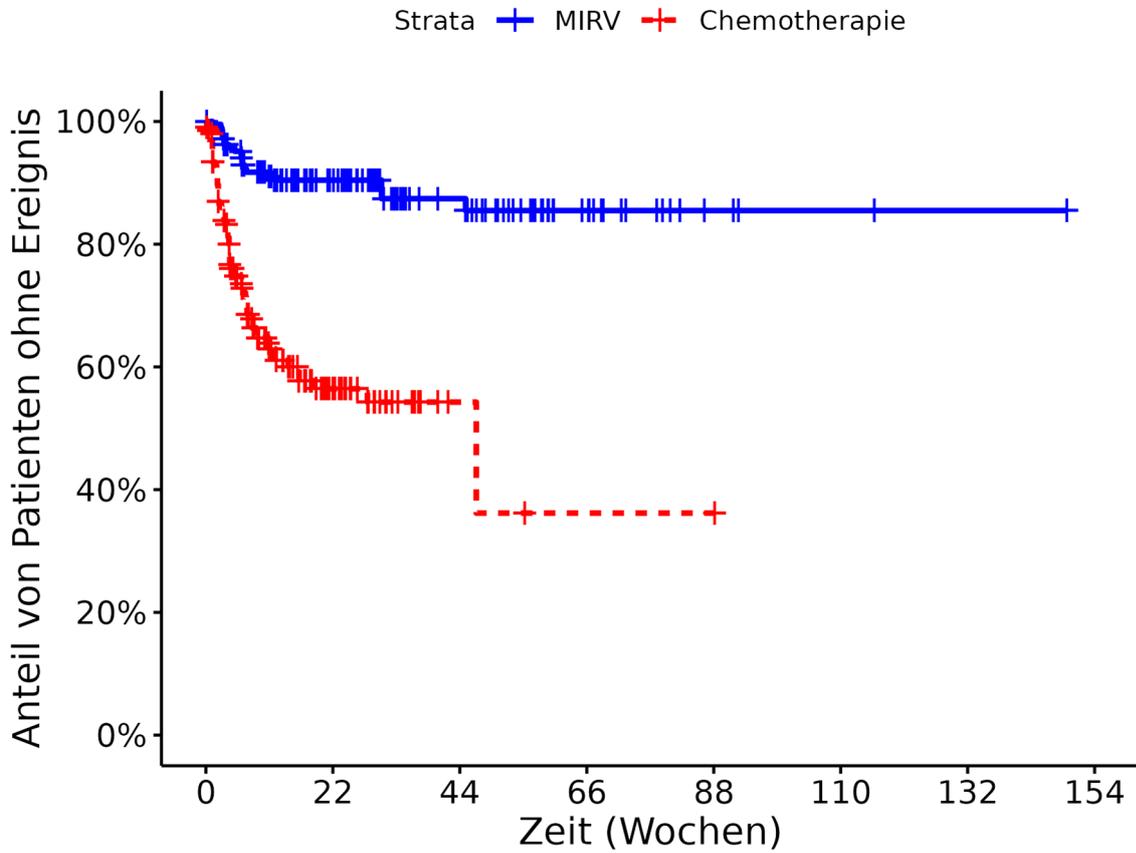


Patienten unter Risiko

MIRV	218	74	35	11	4	2	1	0
Chemotherapie	207	28	2	1	1	0	0	0

1.1.2.3 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Anae



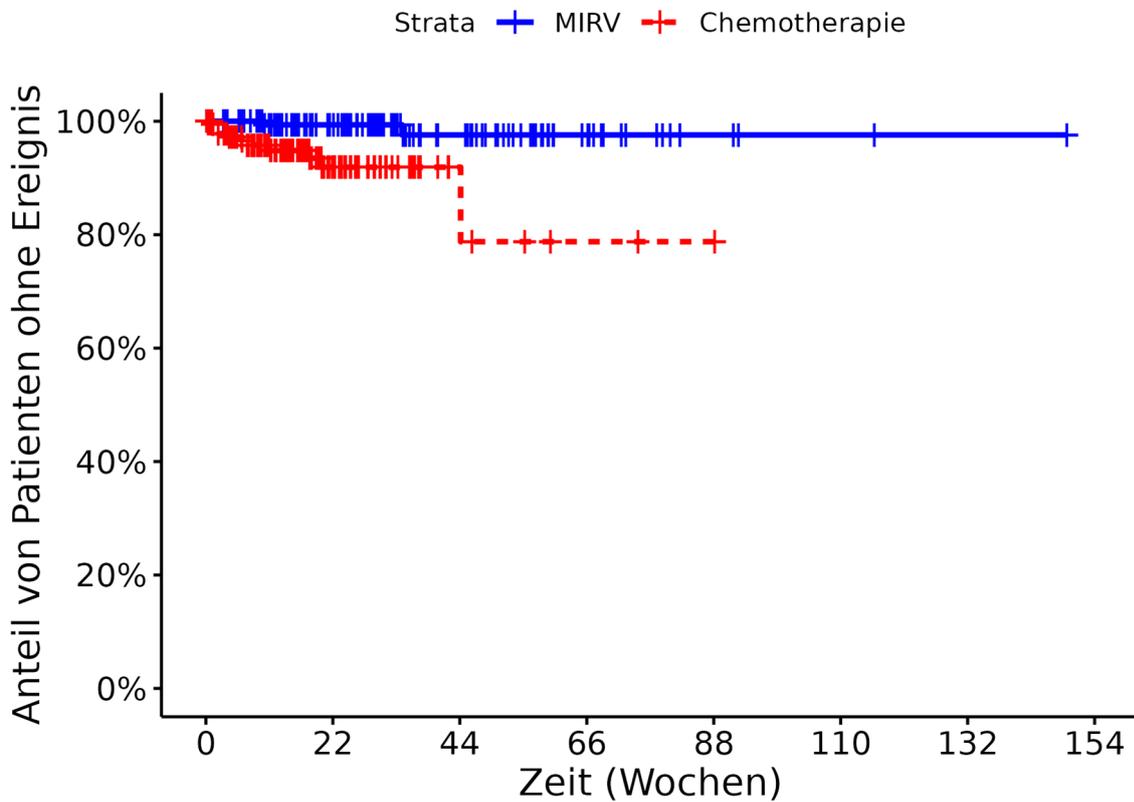
Patienten unter Risiko

MIRV	218	91	45	16	4	2	1	0
Chemotherapie	207	37	3	1	1	0	0	0

1.1.2.4 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Leukopenie:

**Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Leukopenia**



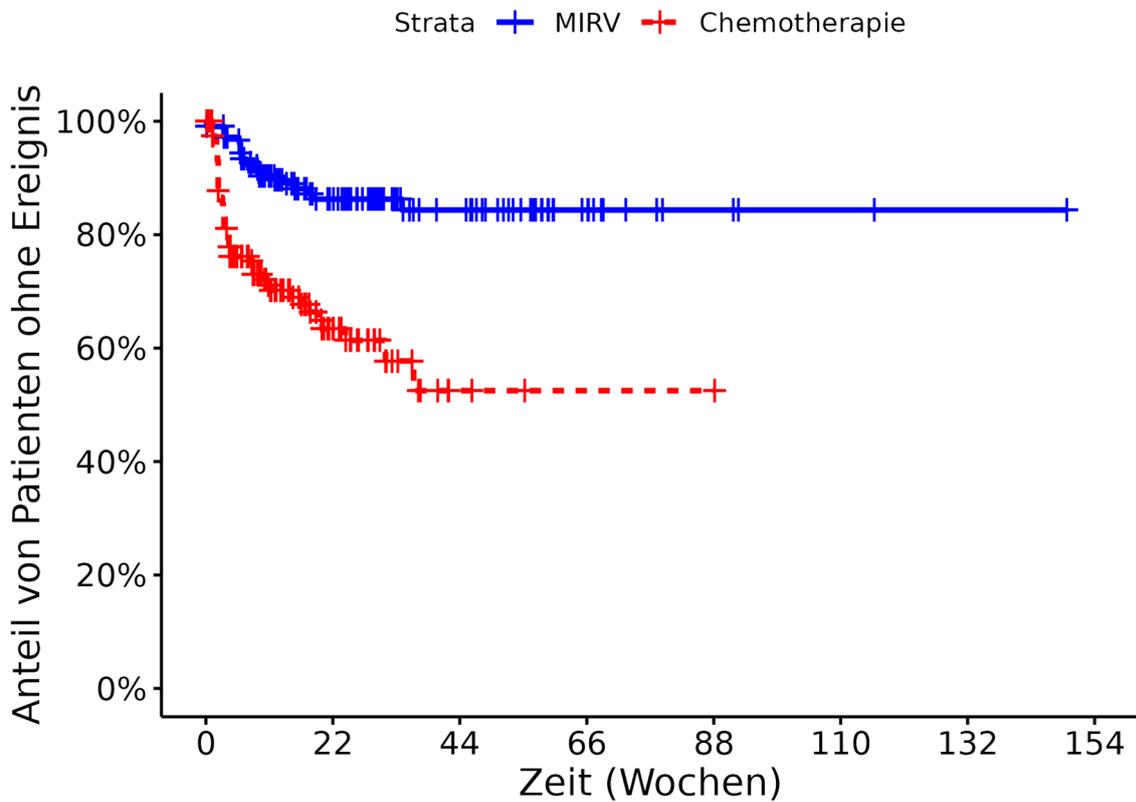
Patienten unter Risiko

MIRV	218	99	47	16	4	2	1	0
Chemotherapie	207	52	7	2	1	0	0	0

1.1.2.5 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Neutropenie:

**Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Neutropenia**



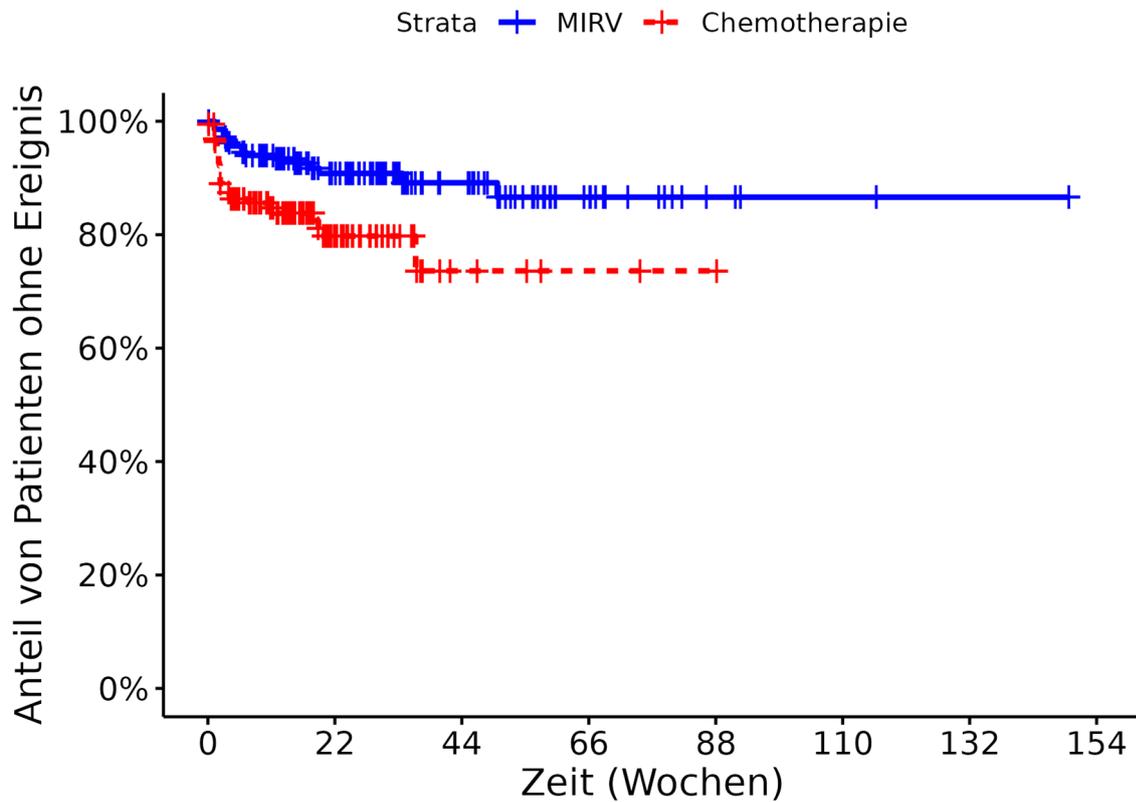
Patienten unter Risiko

MIRV	218	83	39	12	4	2	1	0
Chemotherapie	207	37	4	1	1	0	0	0

1.1.2.6 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Thrombozytopenie: Kaplan-Meier-Plot

**Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Thrombocytopenia**



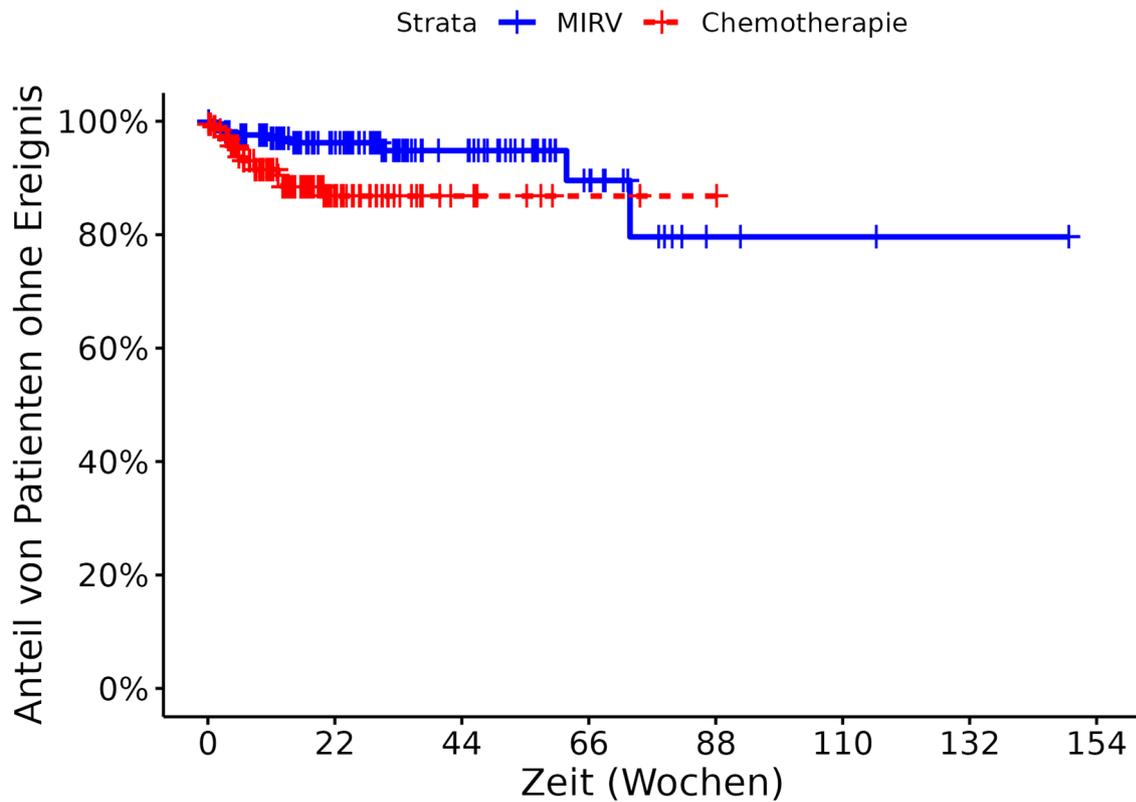
Patienten unter Risiko

MIRV	218	92	45	15	4	2	1	0
Chemotherapie	207	50	5	2	1	0	0	0

1.1.2.7 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Hypomagnesiämie:

**Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Hypomagnesaemia**

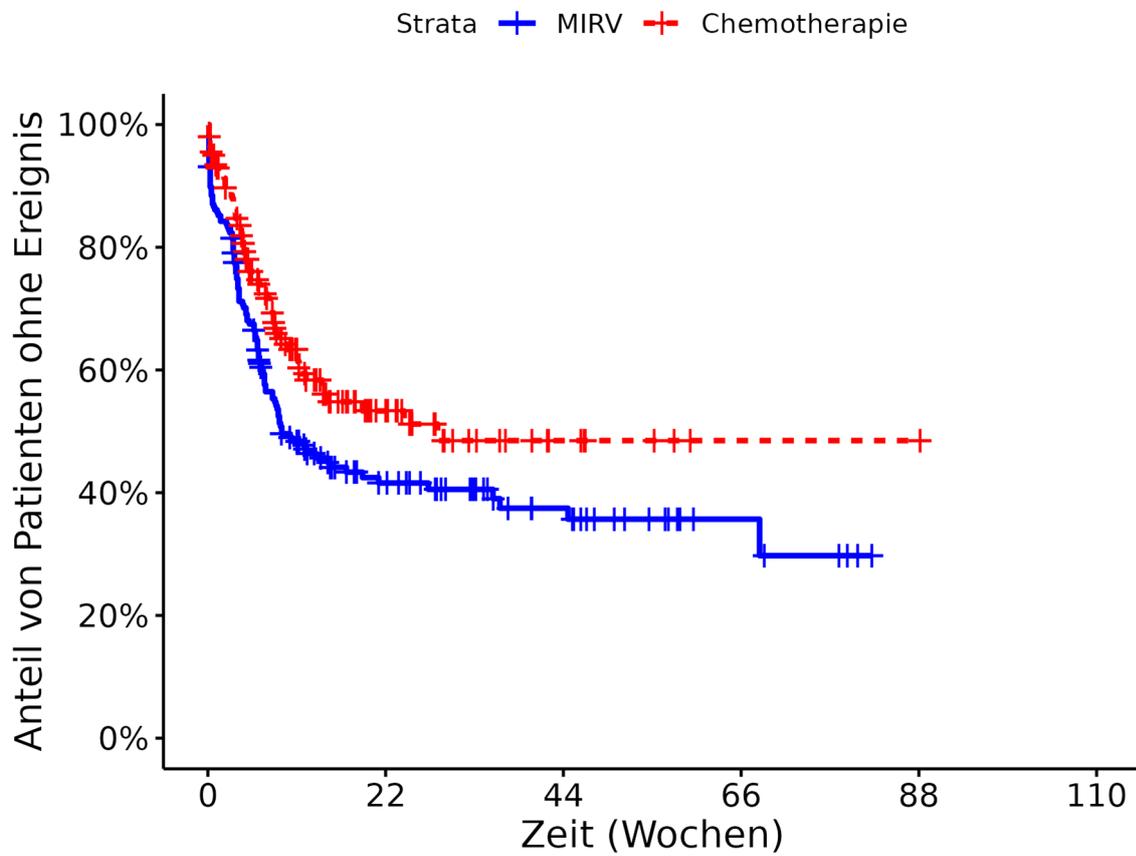


Patienten unter Risiko

MIRV	218	97	47	16	3	2	1	0
Chemotherapie	207	48	9	2	1	0	0	0

**1.1.2.8 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC:
Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by SOC 08



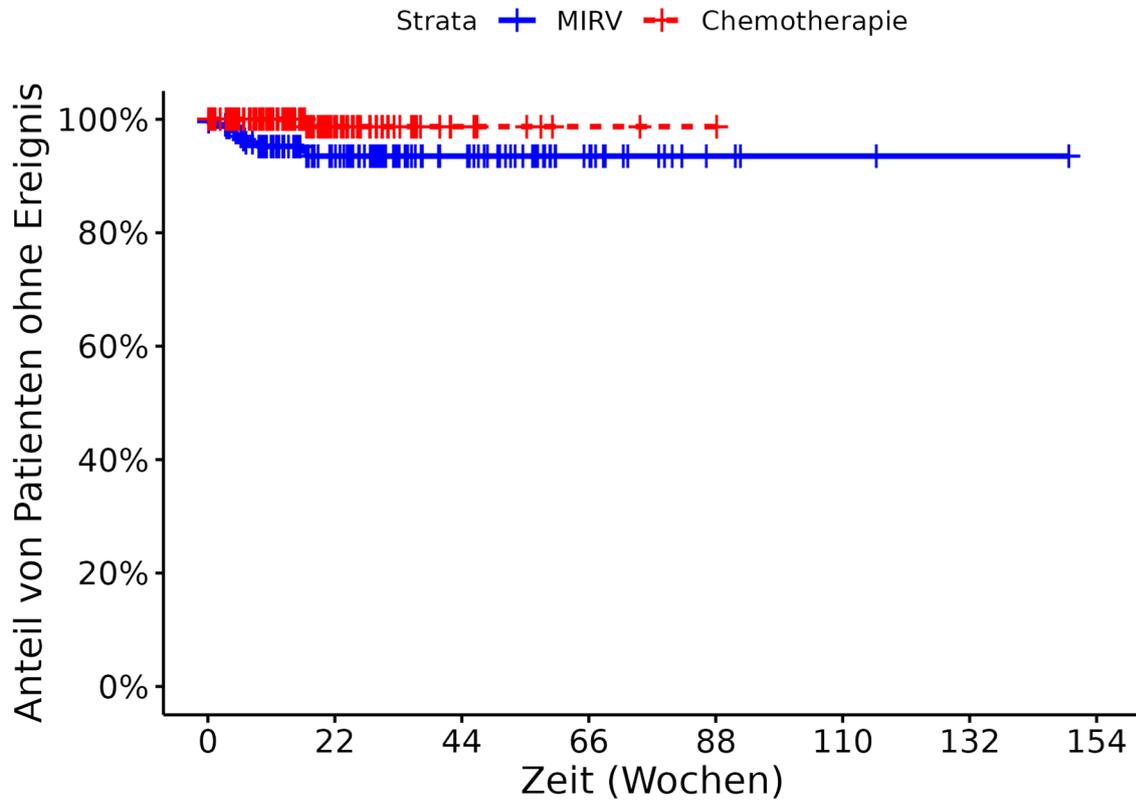
Patienten unter Risiko

MIRV	218	46	21	6	0	0
Chemotherapie	207	31	7	1	1	0

1.1.2.9 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Paraesthesia

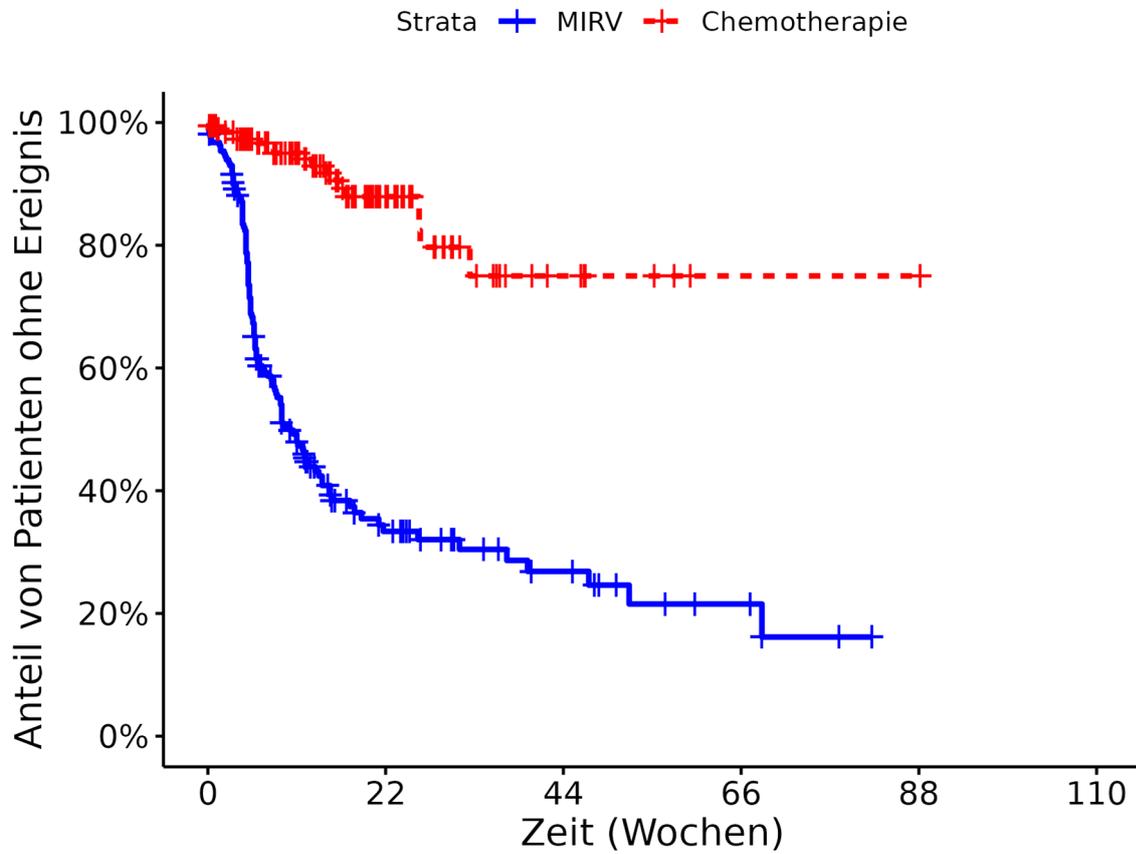


Patienten unter Risiko

MIRV	218	94	46	17	4	2	1	0
Chemotherapie	207	55	9	2	1	0	0	0

1.1.2.10 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetre-
tene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by SOC 09

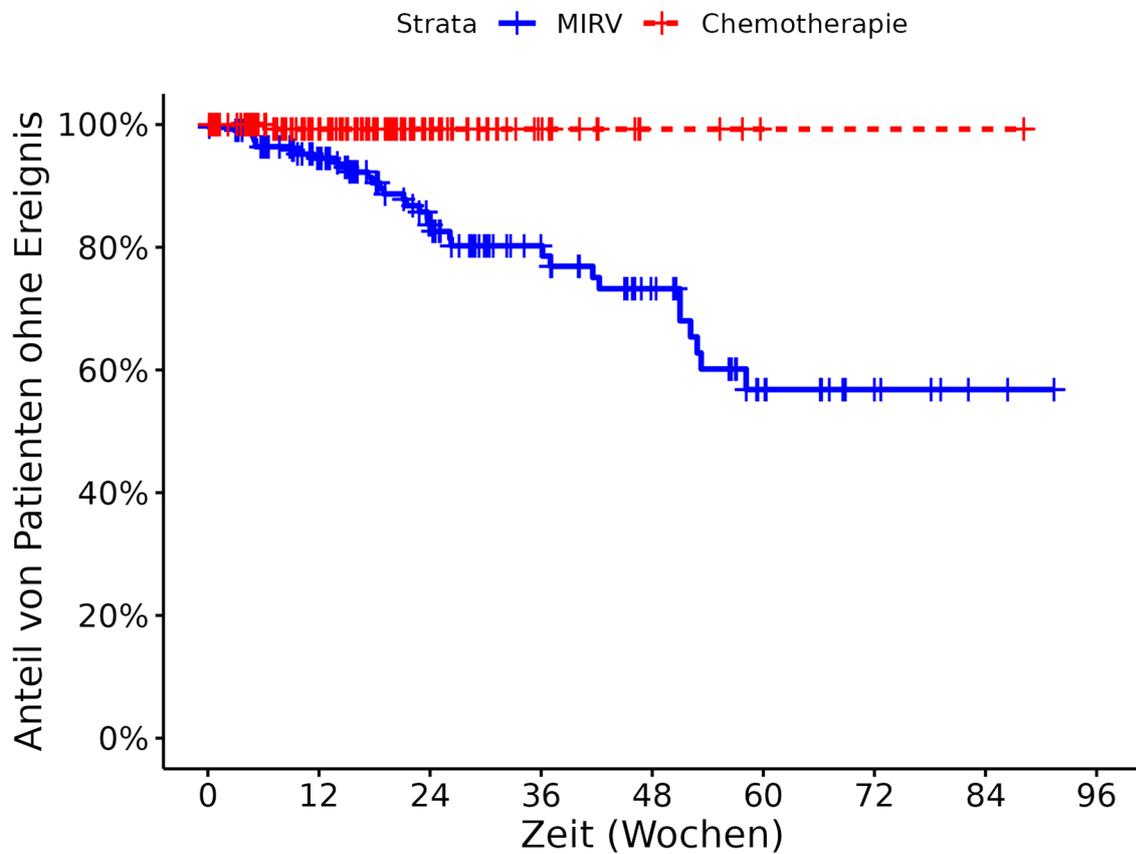


Patienten unter Risiko

MIRV	218	32	14	5	0	0
Chemotherapie	207	48	8	1	1	0

1.1.2.11 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Catal

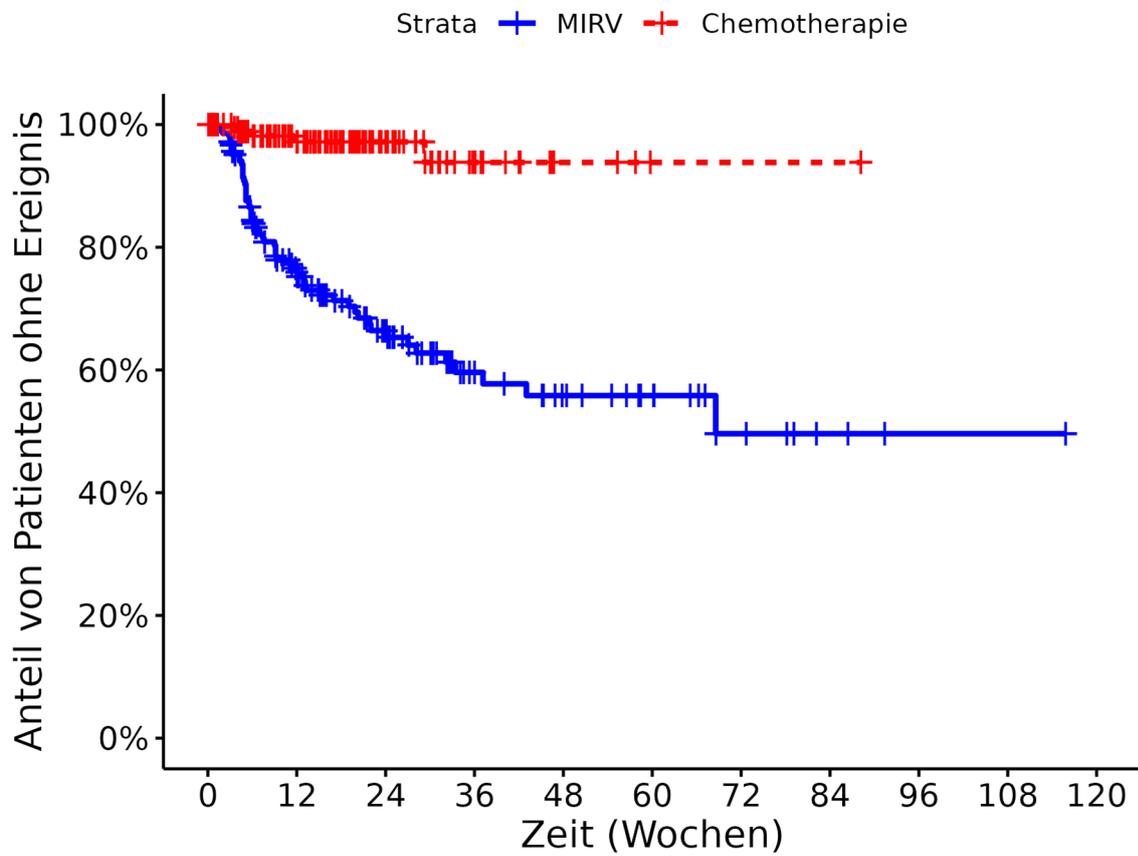


Patienten unter Risiko

MIRV	218	142	79	49	31	14	7	2	0
Chemotherapie	207	100	44	16	4	1	1	1	0

1.1.2.12 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Trockenes Auge: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Dry e

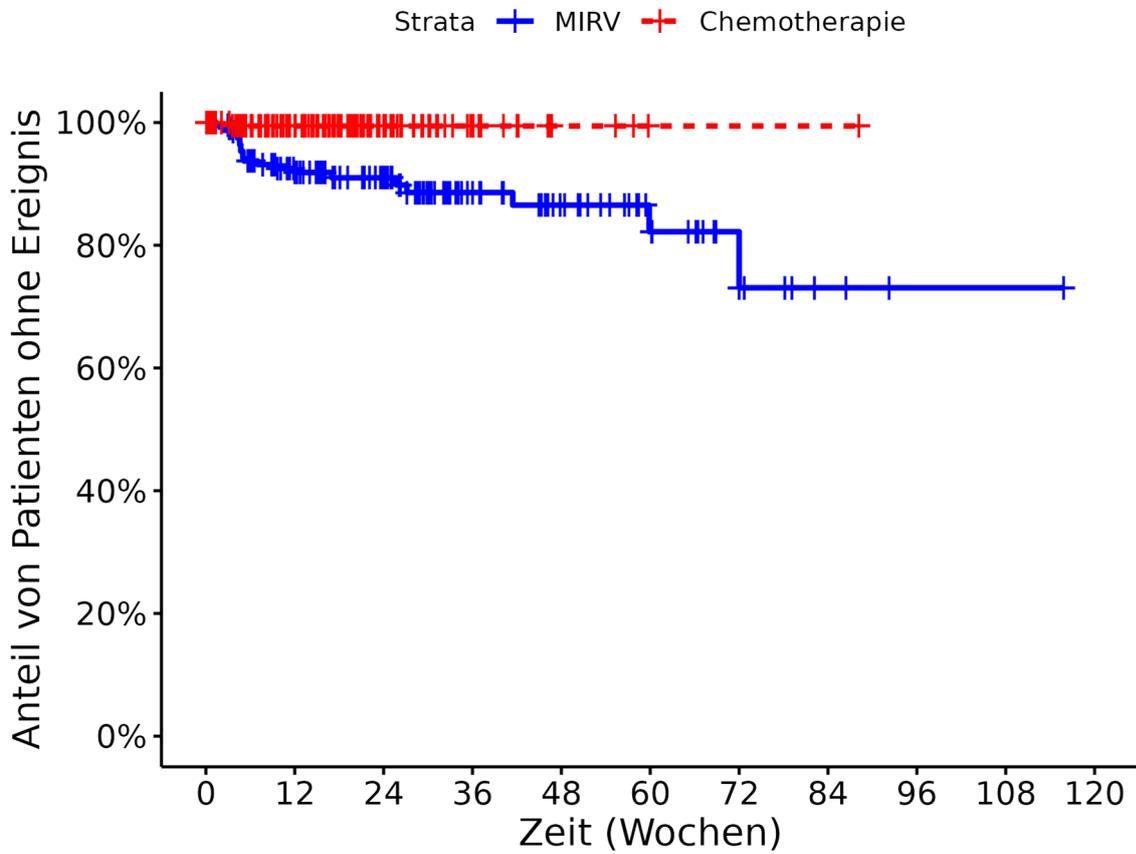


Patienten unter Risiko

MIRV	218	114	62	33	22	14	7	3	1	1	0
Chemotherapie	207	97	43	16	4	1	1	1	0	0	0

**1.1.2.13 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Augenschmerzen:
Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Eye p

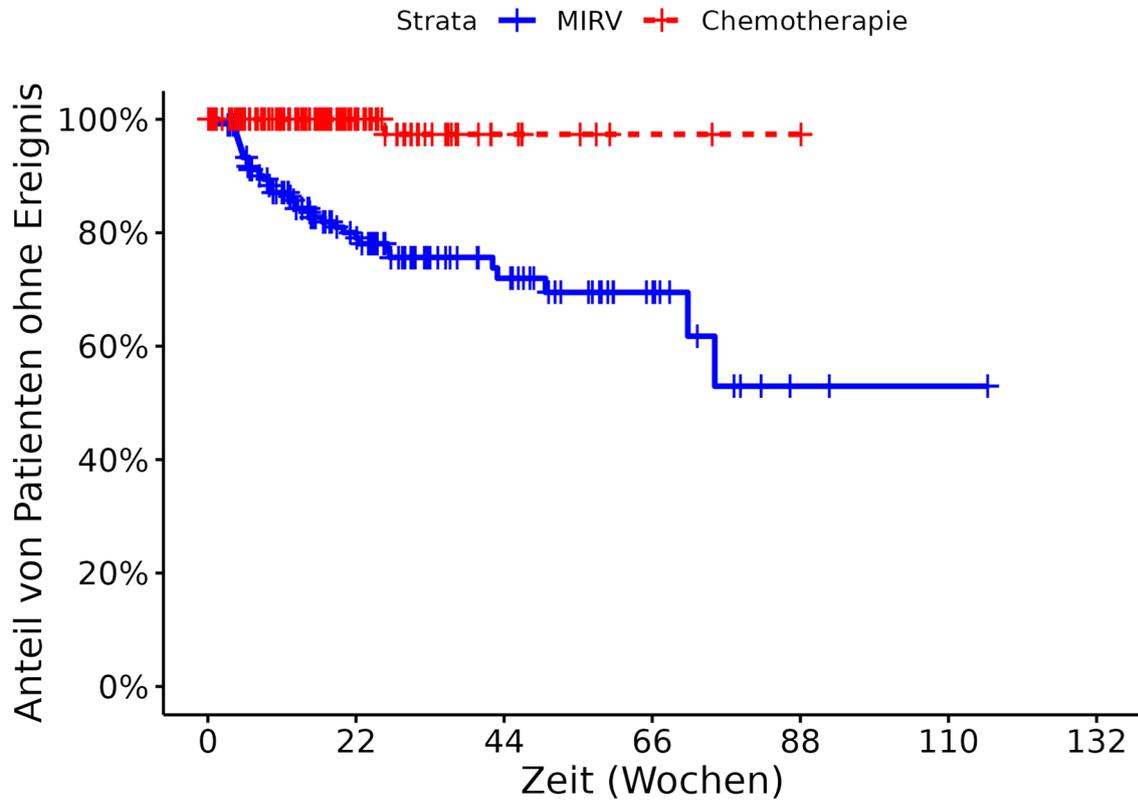


Patienten unter Risiko

MIRV	218	139	85	48	33	19	9	3	1	1	0
Chemotherapie	207	100	44	16	4	1	1	1	0	0	0

1.1.2.14 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Photophobie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Photophobia



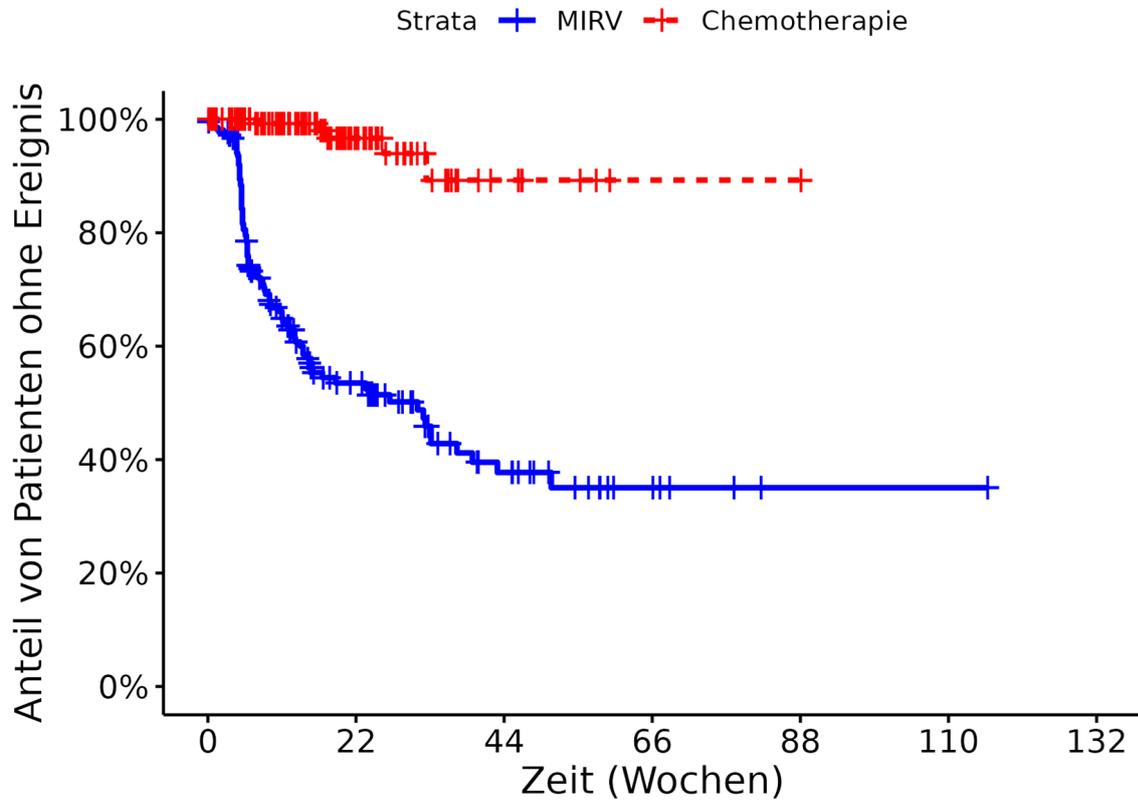
Patienten unter Risiko

MIRV	218	82	39	14	2	1	0
Chemotherapie	207	56	9	2	1	0	0

1.1.2.15 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Vision blurred

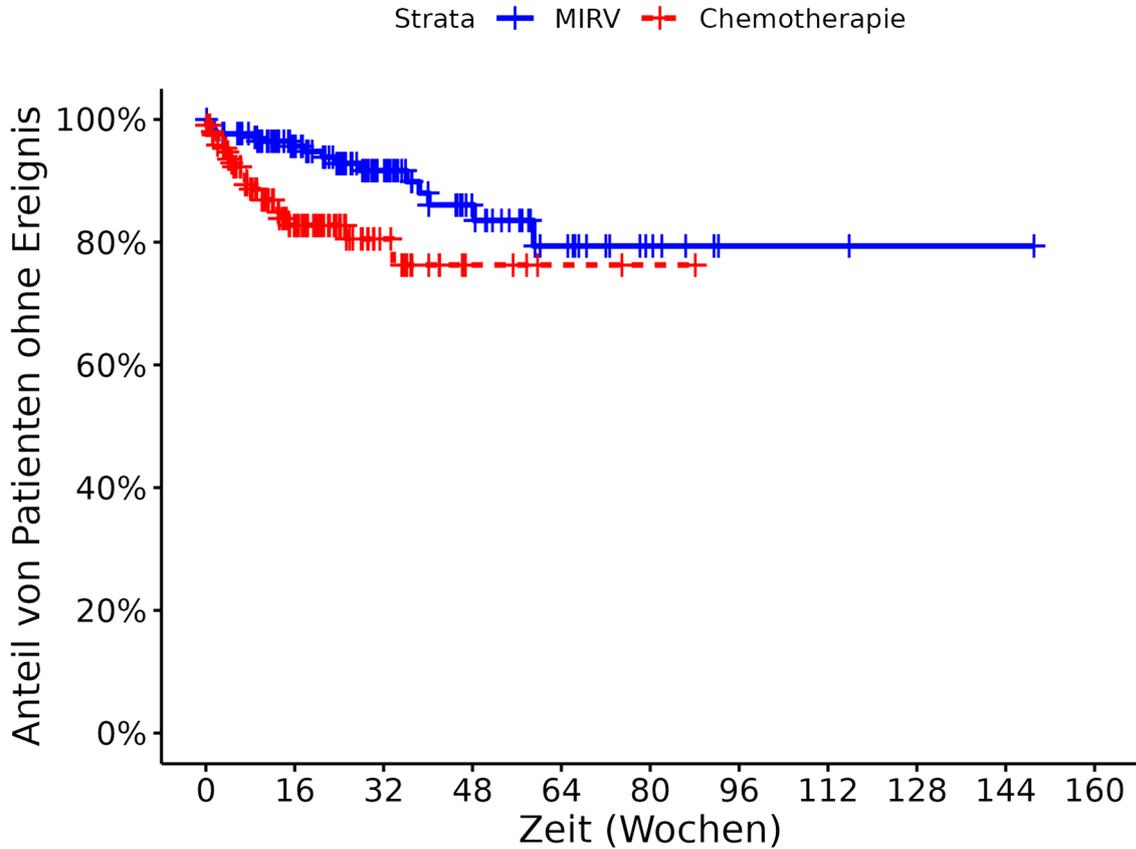


Patienten unter Risiko

MIRV	218	53	21	6	1	1	0
Chemotherapie	207	54	8	1	1	0	0

1.1.2.16 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Dysp

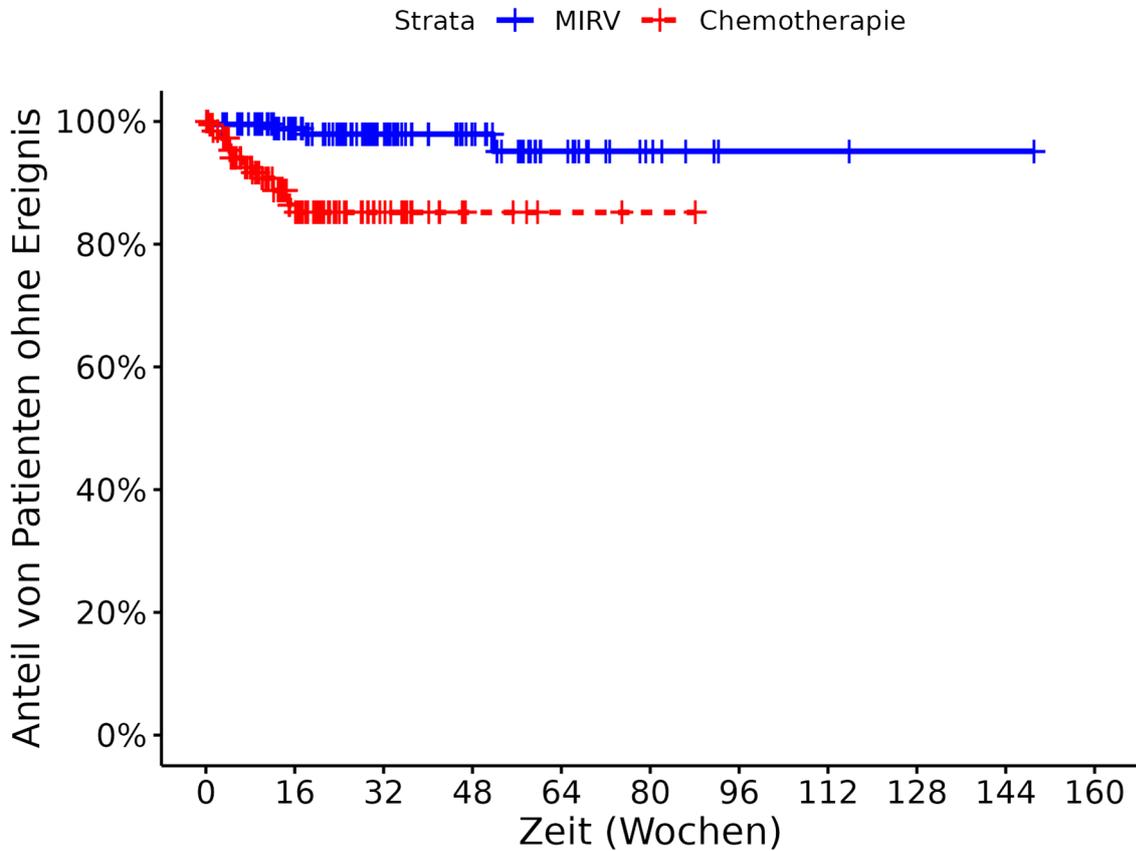


Patienten unter Risiko

MIRV	218	116	62	34	16	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	71	21	5	2	1	0	0	0	0	0

1.1.2.17 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Epist

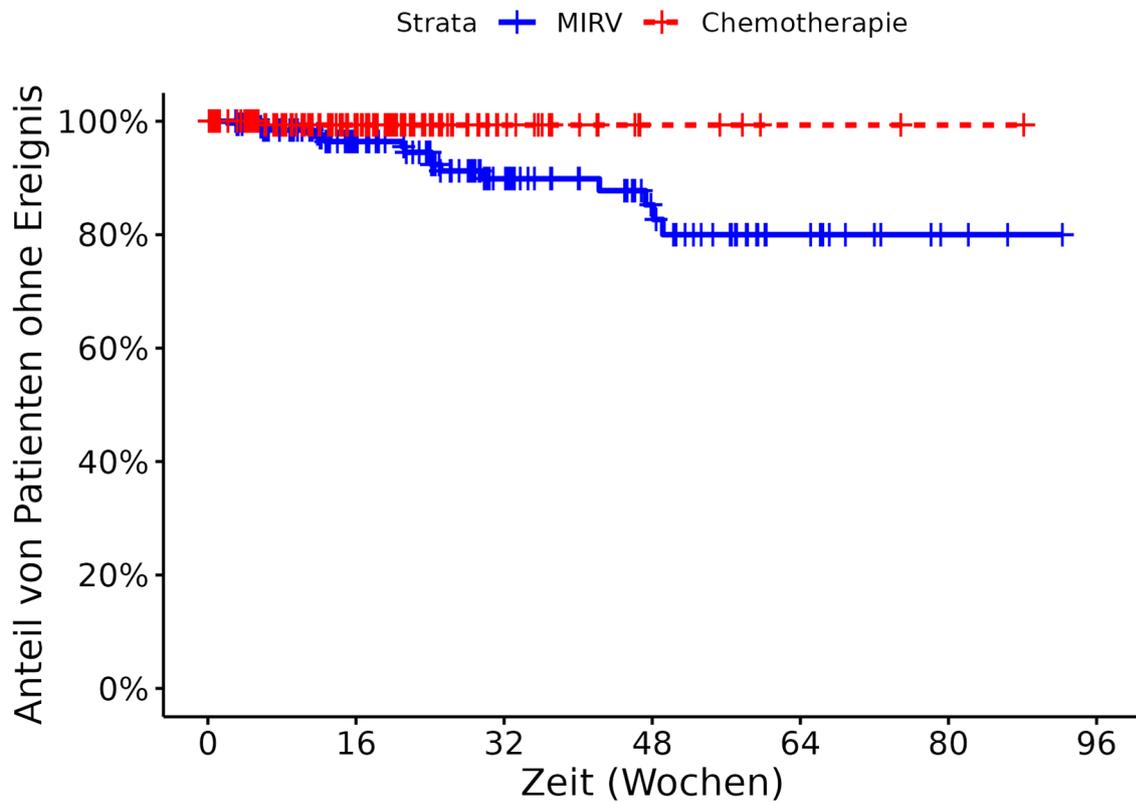


Patienten unter Risiko

MIRV	218	117	65	39	18	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	70	22	5	2	1	0	0	0	0	0

1.1.2.18 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Pneumonitis



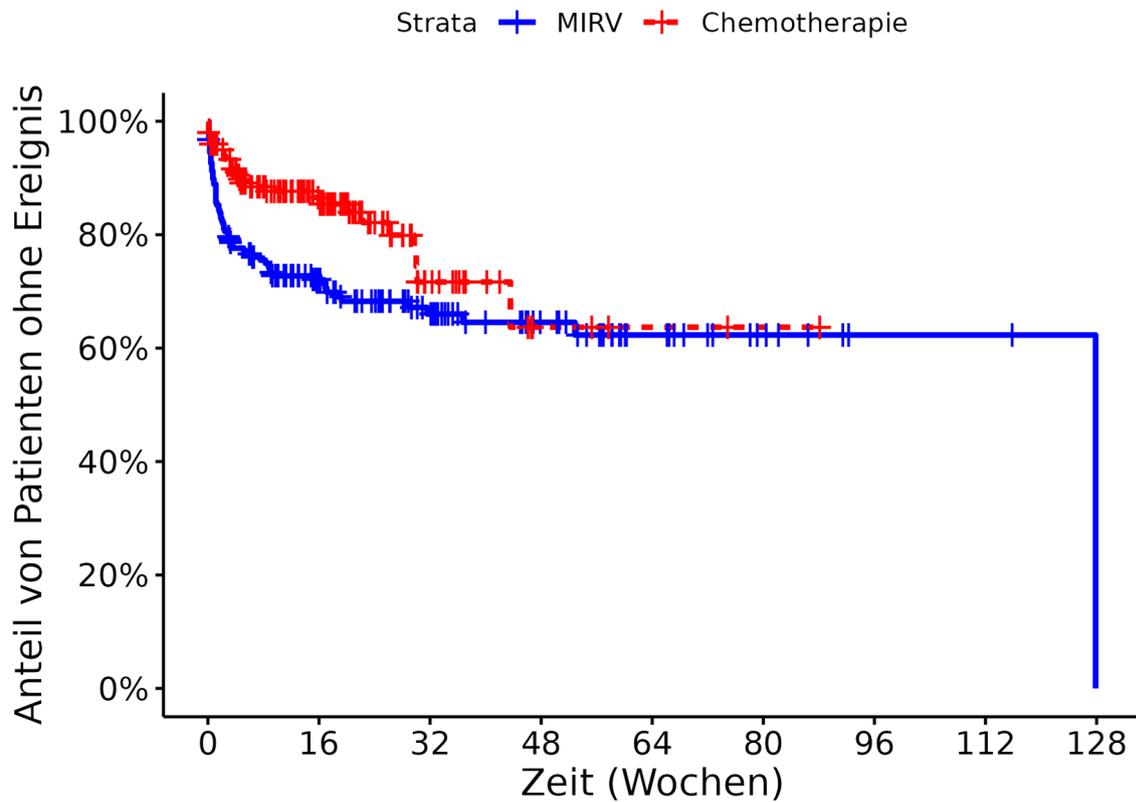
Patienten unter Risiko

MIRV	218	115	57	33	12	3	0
Chemotherapie	207	82	22	5	2	1	0

1.1.2.19 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Abdominalschmerz:

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Abdo pain



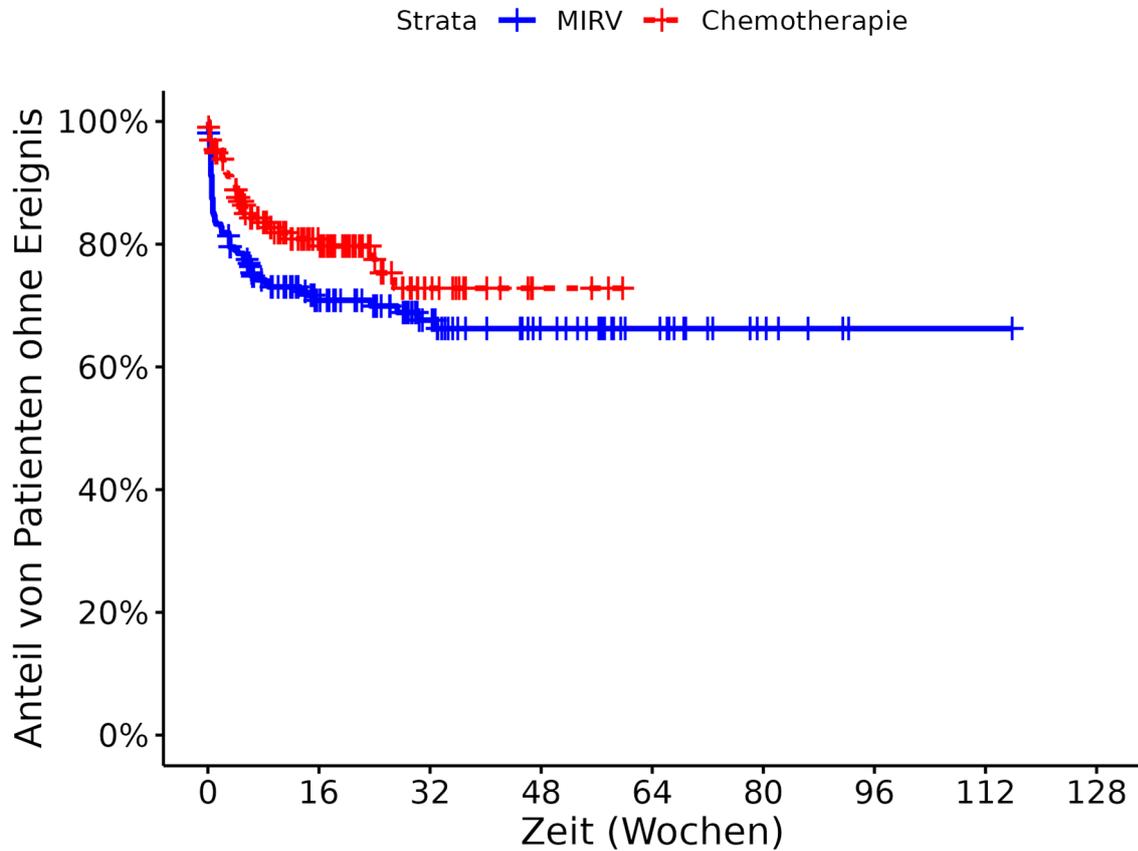
Patienten unter Risiko

MIRV	218	99	56	32	16	7	2	2	0
Chemotherapie	207	76	20	4	2	1	0	0	0

1.1.2.20 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Diarr

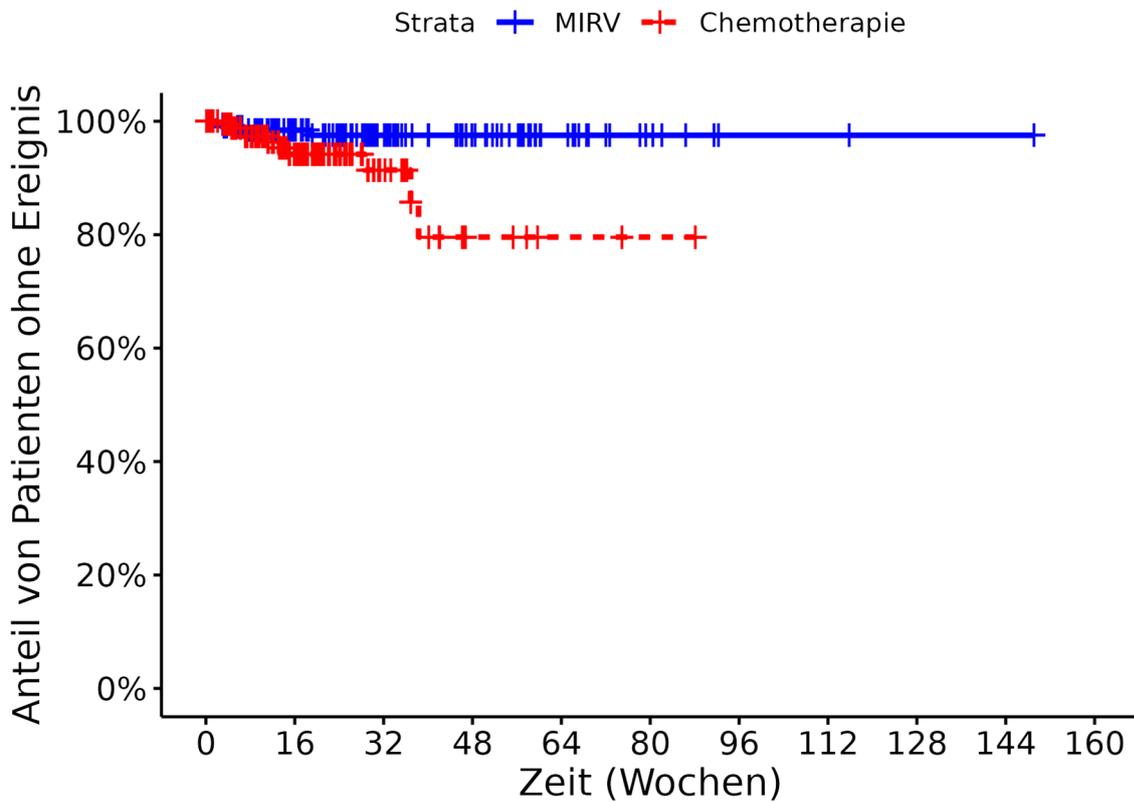


Patienten unter Risiko

MIRV	218	90	52	30	16	6	1	1	0
Chemotherapie	207	68	19	3	0	0	0	0	0

**1.1.2.21 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Smal intestinal obstruction

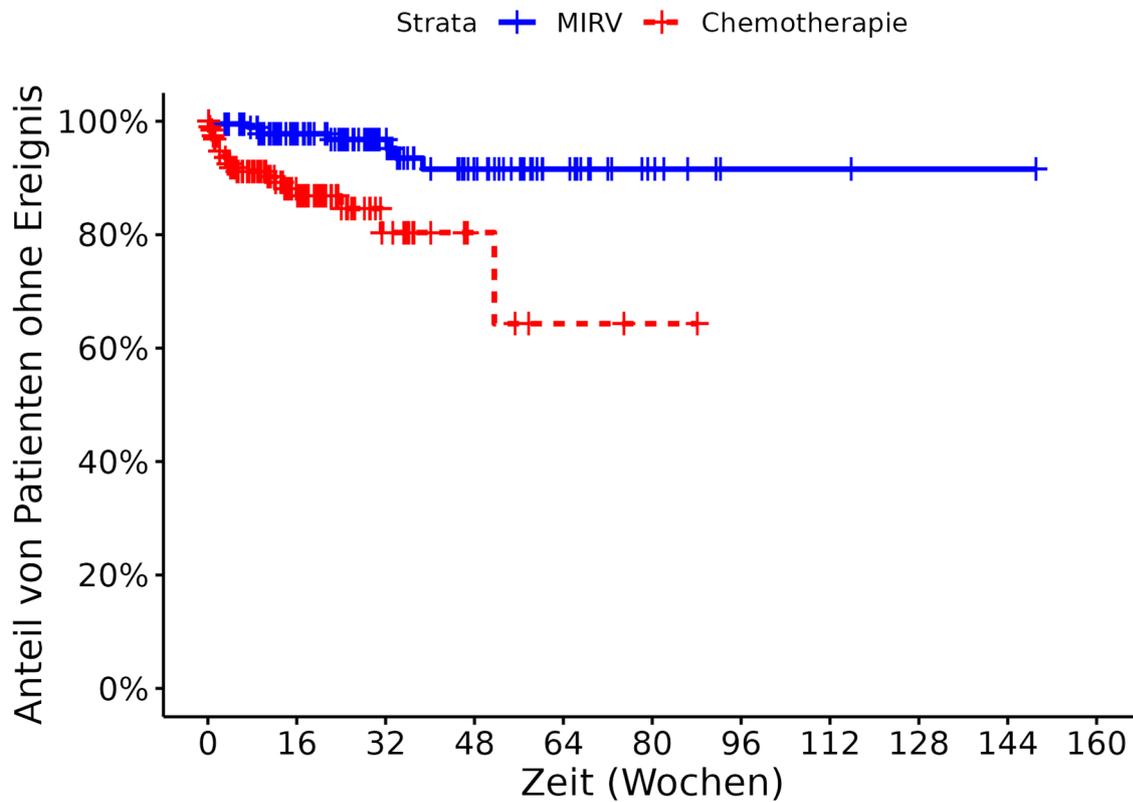


Patienten unter Risiko

MIRV	218	117	64	39	18	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	80	22	5	2	1	0	0	0	0	0

**1.1.2.22 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Stomatitis: Kaplan-Meier-Plot**

**Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Stomatitis**

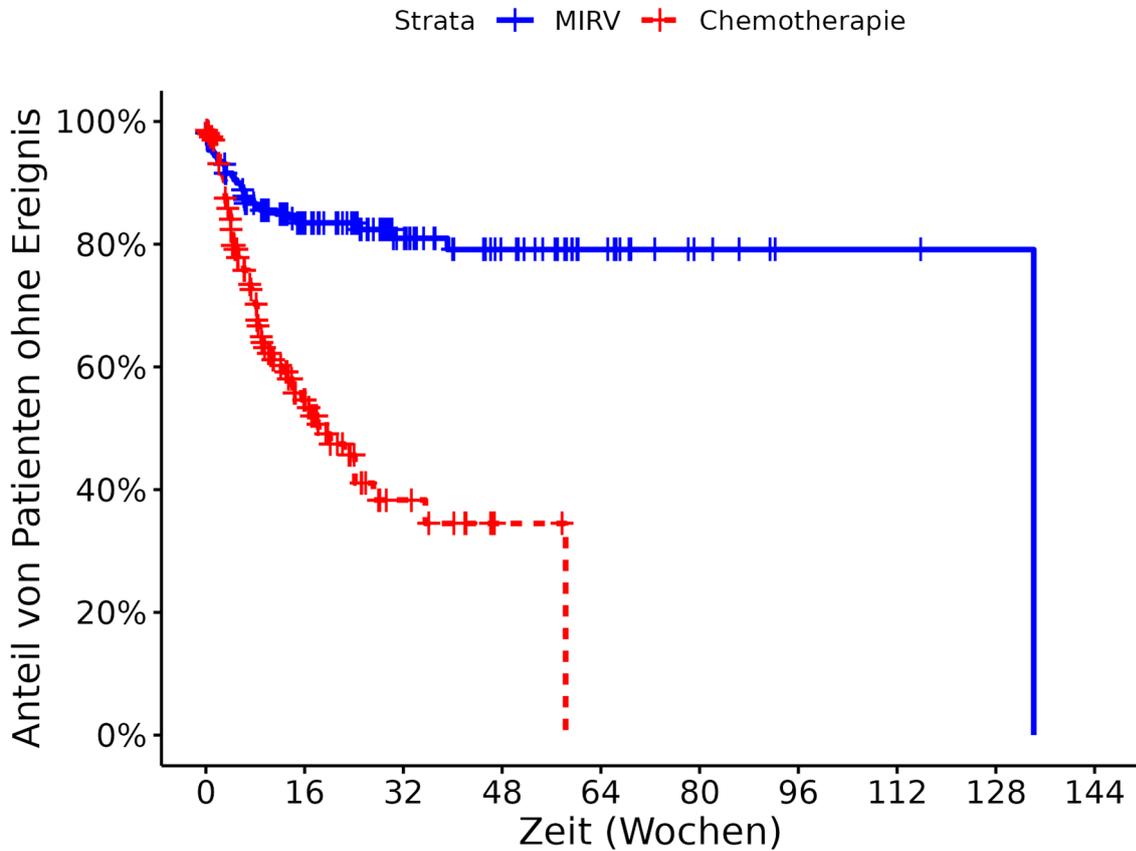


Patienten unter Risiko

MIRV	218	116	63	36	18	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	71	18	5	2	1	0	0	0	0	0

1.1.2.23 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by SOC 16



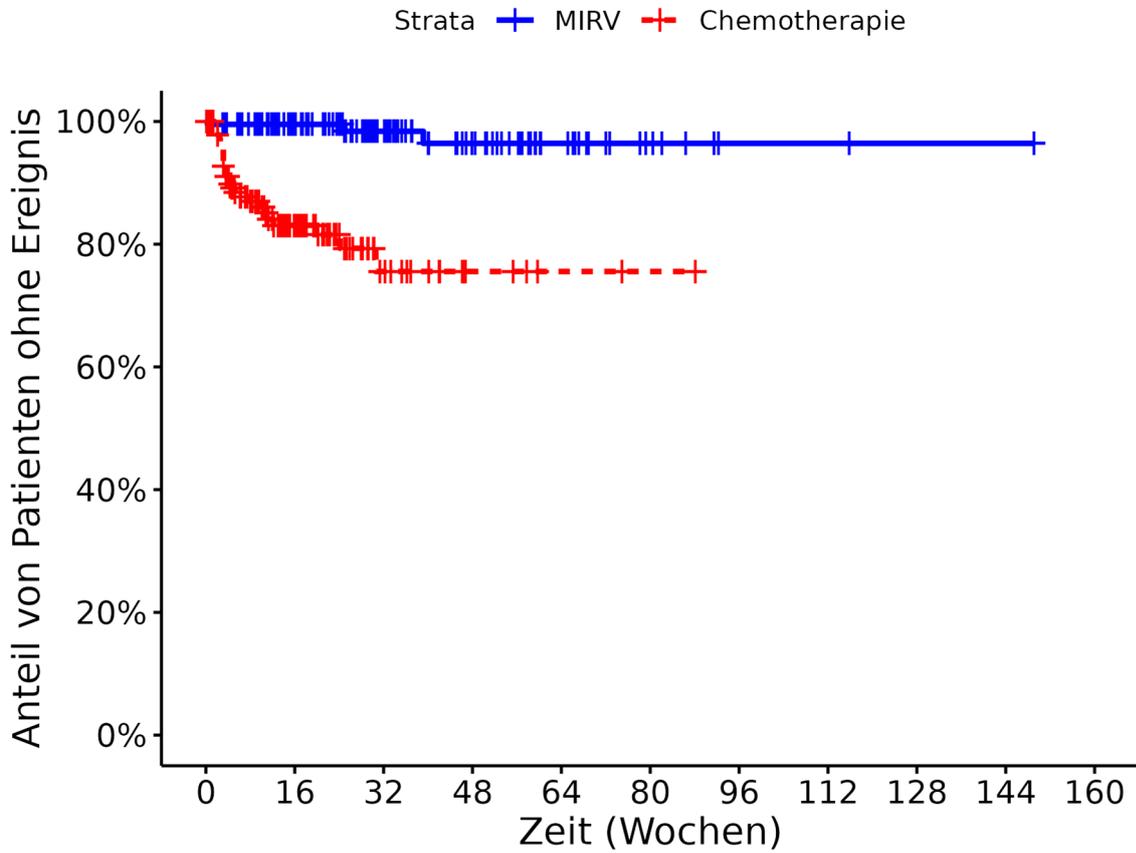
Patienten unter Risiko

MIRV	218	105	55	32	16	6	2	2	1	0
Chemotherapie	207	45	11	2	0	0	0	0	0	0

1.1.2.24 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Alopecie:

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Alopecie

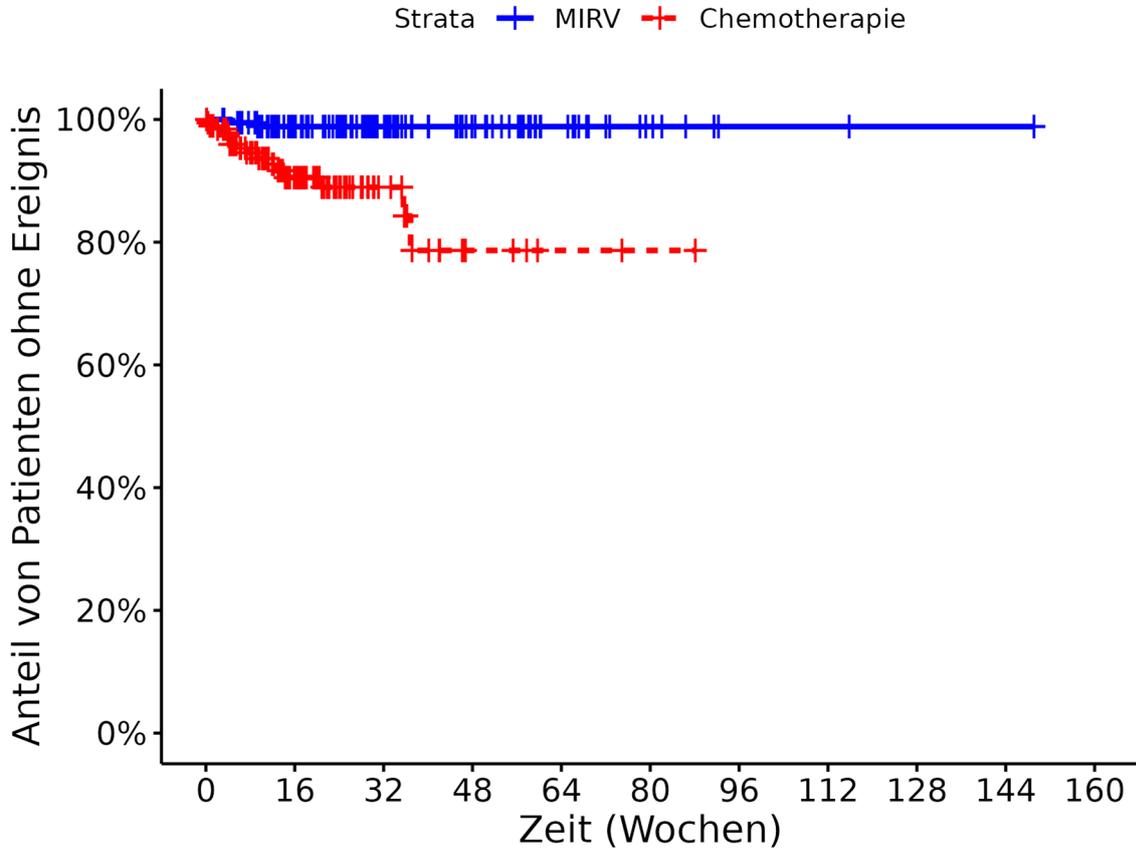


Patienten unter Risiko

MIRV	218	118	64	38	18	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	66	19	5	2	1	0	0	0	0	0

**1.1.2.25 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Trockene Haut: Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Dry s

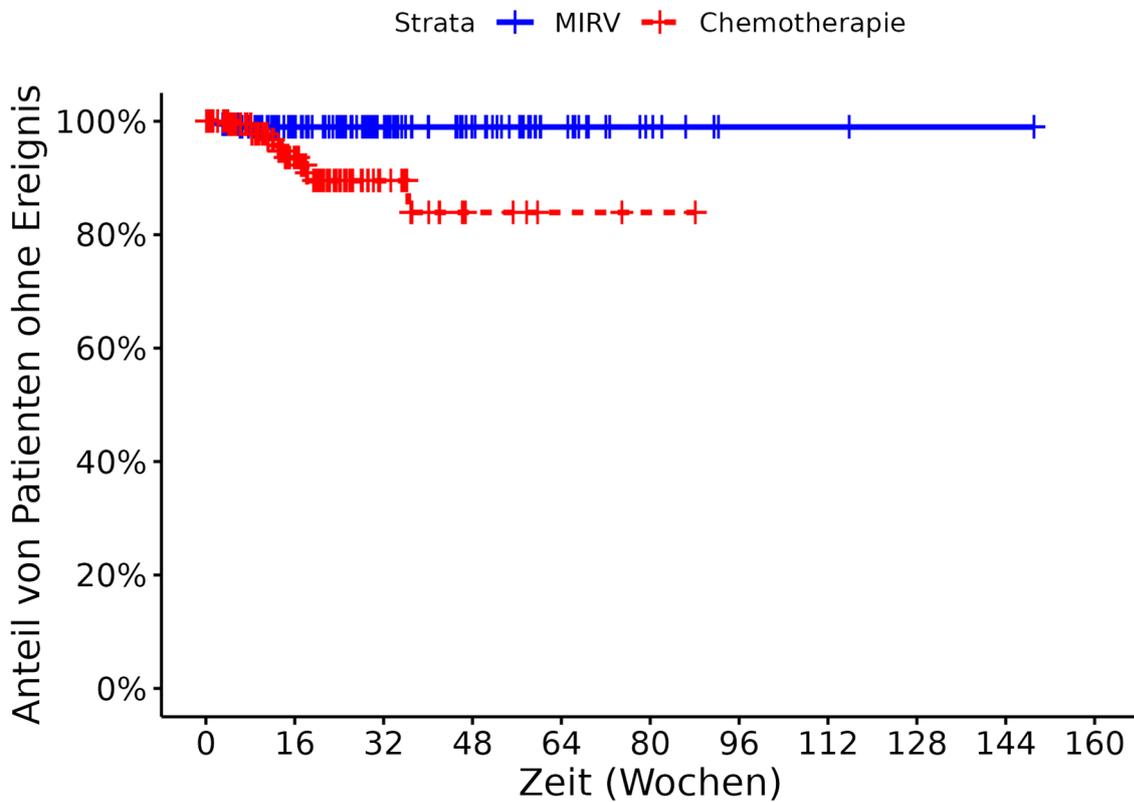


Patienten unter Risiko

MIRV	218	117	64	38	18	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	75	22	5	2	1	0	0	0	0	0

1.1.2.26 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Nail disorder



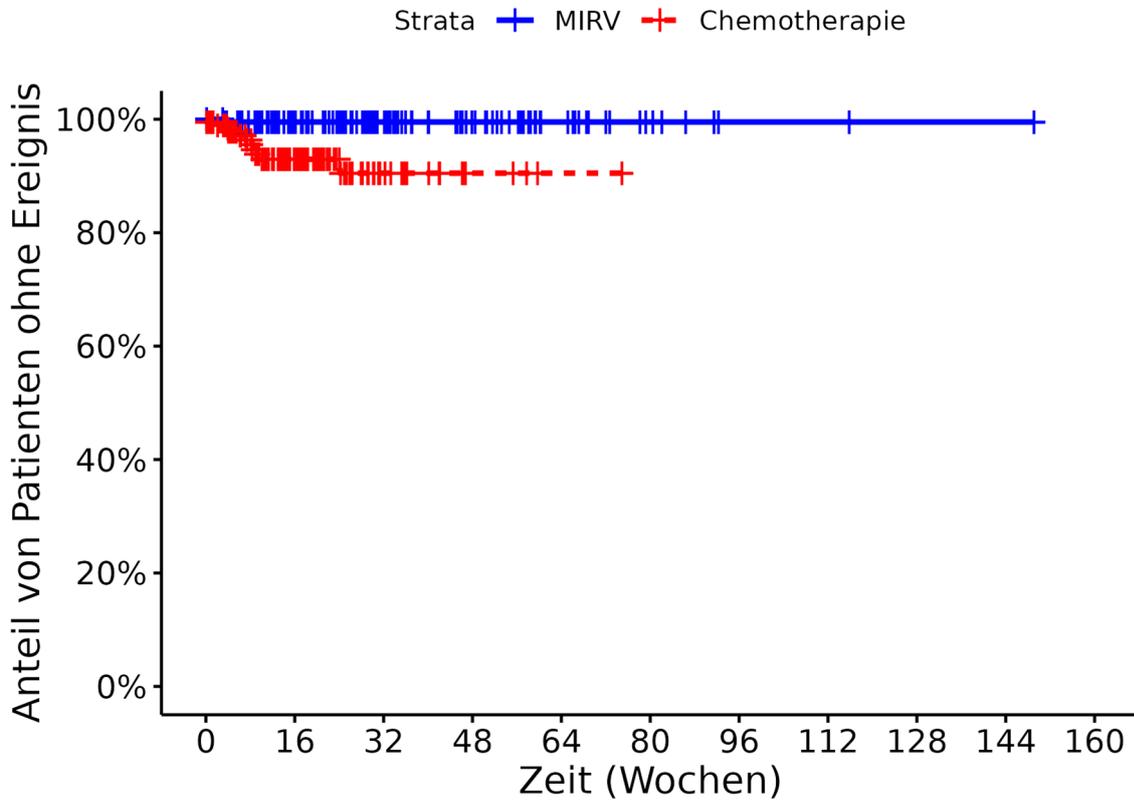
Patienten unter Risiko

MIRV	218	117	64	38	18	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	77	22	5	2	1	0	0	0	0	0

1.1.2.27 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom: Kaplan-Meier-Plot

**Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Palmar-plantar erythrodyssaesthesia syndrome**

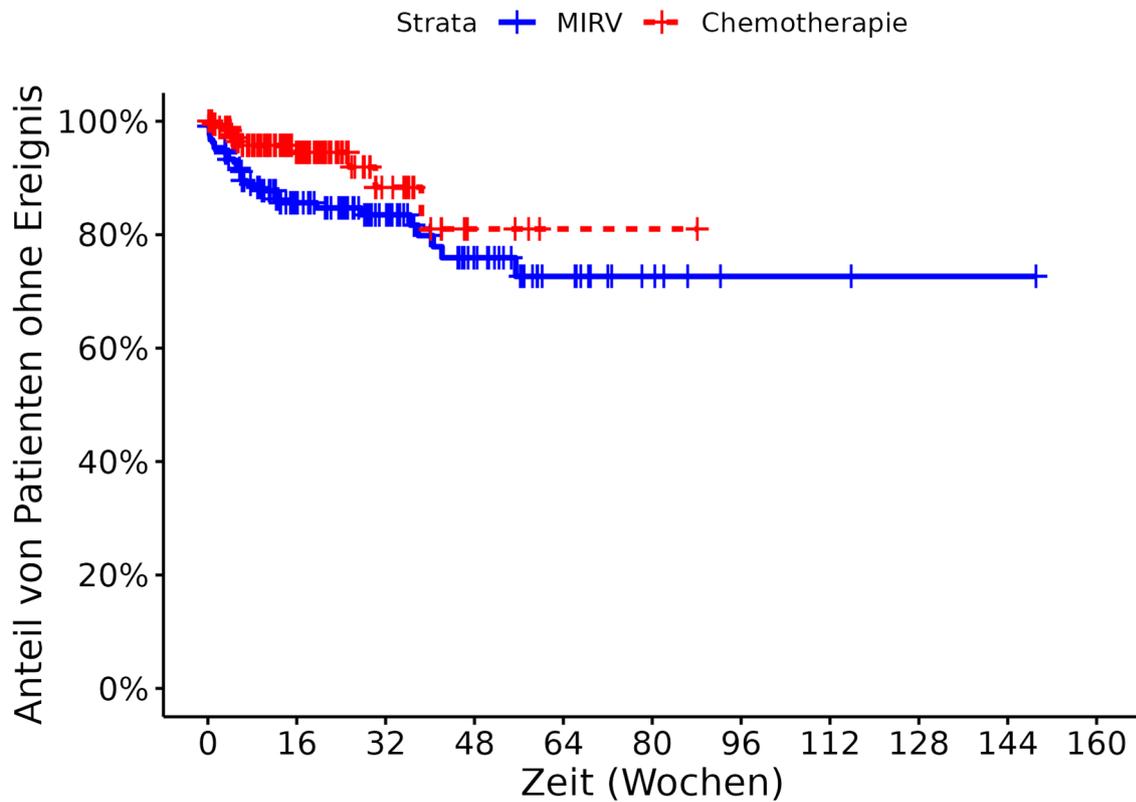


Patienten unter Risiko

MIRV	218	118	65	39	18	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	74	18	4	1	0	0	0	0	0	0

1.1.2.28 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

**Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT
Arthralgia**

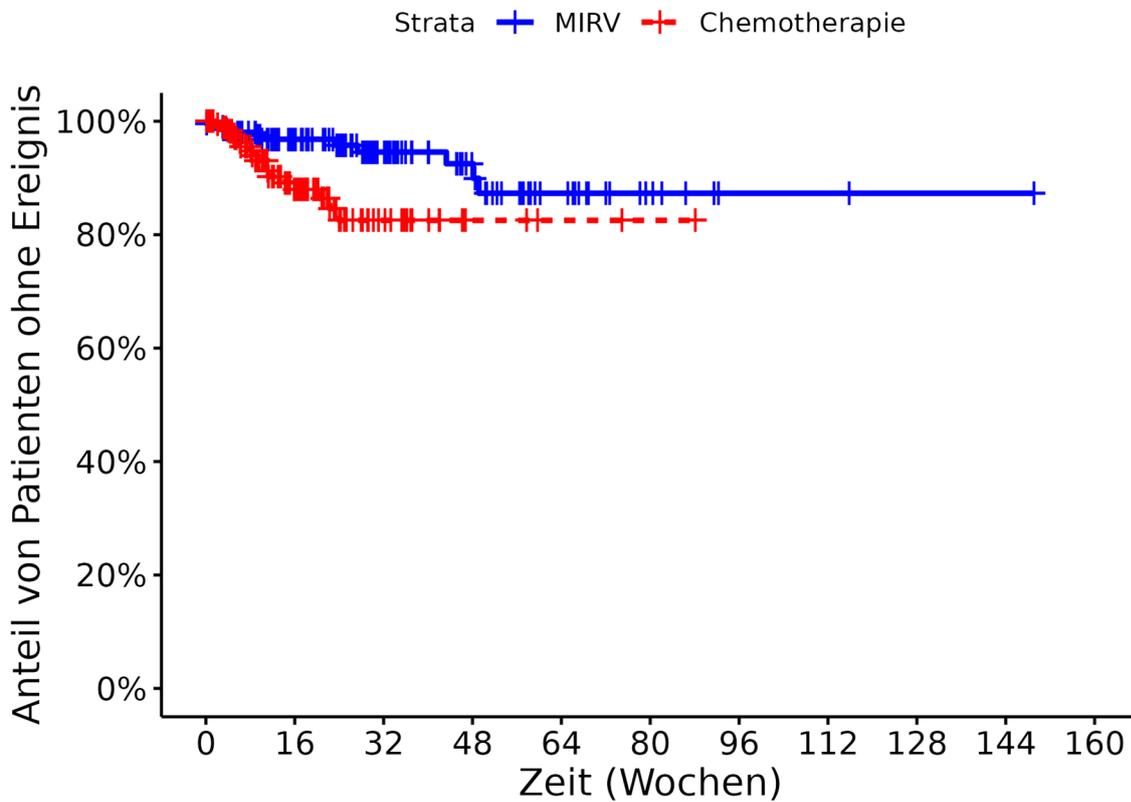


Patienten unter Risiko

MIRV	218	102	56	30	14	6	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	78	19	4	1	1	0	0	0	0	0

1.1.2.29 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Oede peripheral



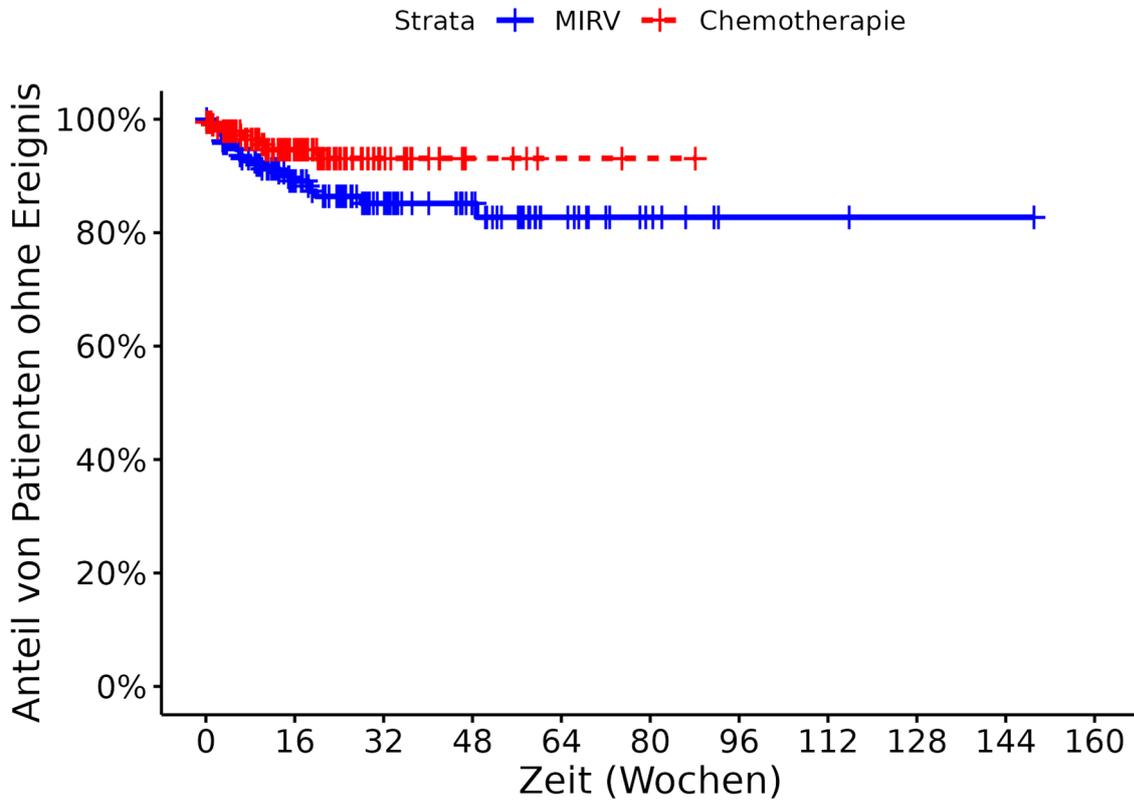
Patienten unter Risiko

MIRV	218	116	62	36	18	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	73	21	4	2	1	0	0	0	0	0

1.1.2.30 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT Aspa
aminotransferase increased



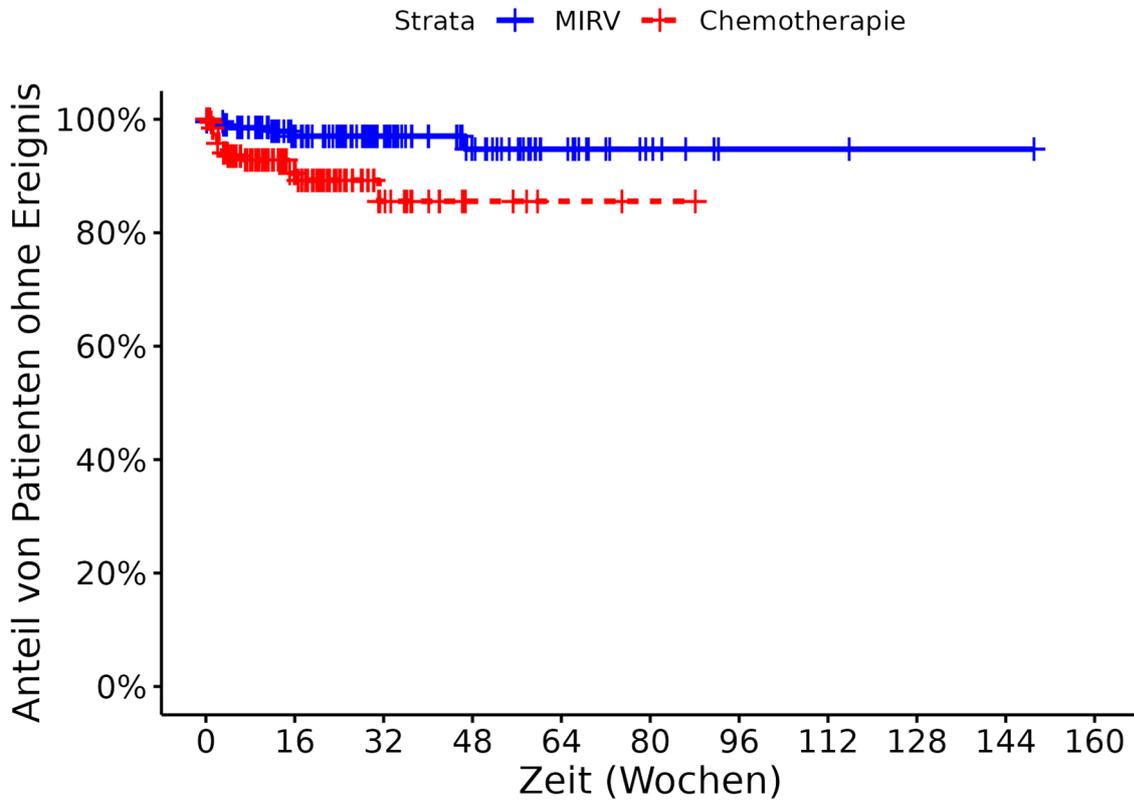
Patienten unter Risiko

MIRV	218	107	56	36	16	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	79	21	5	2	1	0	0	0	0	0

1.1.2.31 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.01.04 by PT White blood cell count decreased



Patienten unter Risiko

MIRV	218	115	63	38	18	7	2	2	1	1	0
Chemotherapie	207	76	21	5	2	1	0	0	0	0	0

1.2 Studie FORWARD 1

1.2.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.2.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	79	32			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	40 (51 %)	11 (34 %)	1,43 [0,845; 2,428] 0,1825	1,86 [0,788; 4,407] 0,1565	0,15 [-0,049; 0,348] 0,1403
Harnwegsinfektion (PT)	13 (16 %)	1 (3 %)	4,77 [0,686; 33,105] 0,1143	5,71 [0,728; 44,771] 0,0974	0,12 [0,024; 0,226] 0,0157
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	26 (33 %)	14 (44 %)	0,75 [0,468; 1,215] 0,2465	0,60 [0,248; 1,465] 0,2641	-0,11 [-0,299; 0,084] 0,2712
Anämie (PT)	13 (16 %)	7 (22 %)	0,81 [0,373; 1,773] 0,6026	0,75 [0,251; 2,239] 0,6062	-0,04 [-0,196; 0,116] 0,6171
Leukopenie (PT)	4 (5 %)	4 (12 %)	0,41 [0,107; 1,554] 0,1885	0,36 [0,079; 1,608] 0,1794	-0,07 [-0,193; 0,049] 0,2423
Neutropenie (PT)	8 (10 %)	11 (34 %)	0,28 [0,116; 0,670] 0,0043	0,23 [0,085; 0,619] 0,0037	-0,25 [-0,429; -0,065] 0,0079
Thrombozytopenie (PT)	11 (14 %)	2 (6 %)	2,30 [0,548; 9,689] 0,2549	2,96 [0,482; 18,106] 0,2413	0,08 [-0,025; 0,179] 0,1412
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	38 (48 %)	13 (41 %)	1,22 [0,758; 1,966] 0,4114	1,43 [0,622; 3,277] 0,4004	0,09 [-0,115; 0,295] 0,3914
Appetit vermindert (PT)	20 (25 %)	7 (22 %)	1,18 [0,548; 2,547] 0,6702	1,23 [0,472; 3,216] 0,6699	0,04 [-0,138; 0,218] 0,6605

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	79	32	RR	OR	ARR
Hypomagnesiämie (PT)	10 (13 %)	4 (12 %)	1,08 [0,381; 3,041] 0,8902	1,09 [0,314; 3,779] 0,8917	0,01 [-0,127; 0,146] 0,8903
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	16 (20 %)	15 (47 %)	0,43 [0,248; 0,731] 0,0020	0,25 [0,095; 0,644] 0,0042	-0,27 [-0,459; -0,085] 0,0043
Angst (PT)	5 (6 %)	8 (25 %)	0,23 [0,083; 0,657] 0,0058	0,17 [0,047; 0,604] 0,0063	-0,19 [-0,351; -0,037] 0,0151
Schlaflosigkeit (PT)	9 (11 %)	8 (25 %)	0,44 [0,197; 1,000] 0,0501	0,35 [0,116; 1,056] 0,0625	-0,14 [-0,305; 0,020] 0,0857
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	55 (70 %)	15 (47 %)	1,48 [0,998; 2,180] 0,0511	2,63 [1,111; 6,237] 0,0278	0,22 [0,025; 0,422] 0,0270
Schwindelgefühl (PT)	8 (10 %)	1 (3 %)	3,10 [0,429; 22,469] 0,2620	3,25 [0,417; 25,387] 0,2602	0,07 [-0,023; 0,162] 0,1411
Dysgeusie (PT)	8 (10 %)	1 (3 %)	3,16 [0,408; 24,510] 0,2708	3,66 [0,400; 33,480] 0,2507	0,07 [-0,020; 0,153] 0,1316
Kopfschmerzen (PT)	28 (35 %)	6 (19 %)	1,81 [0,841; 3,903] 0,1289	2,28 [0,829; 6,259] 0,1106	0,16 [-0,016; 0,327] 0,0751
Periphere Neuropathie (PT)	20 (25 %)	3 (9 %)	2,72 [0,827; 8,981] 0,0995	3,26 [0,878; 12,129] 0,0774	0,15 [0,017; 0,292] 0,0280
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	10 (13 %)	5 (16 %)	0,84 [0,319; 2,206] 0,7220	0,81 [0,246; 2,653] 0,7244	-0,03 [-0,168; 0,118] 0,7319
Augenerkrankungen (SOC)	51 (65 %)	6 (19 %)	3,32 [1,614; 6,830] 0,0011	8,30 [2,960; 23,296] 0,0001	0,45 [0,276; 0,617] < 0,0001
Katarakt (PT)	14 (18 %)	1 (3 %)	5,10 [0,748; 34,824] 0,0962	6,60 [0,805; 54,025] 0,0787	0,14 [0,034; 0,237] 0,0087
Trockenes Auge (PT)	28 (35 %)	1 (3 %)	10,35 [1,562; 68,621] 0,0154	18,54 [2,208; 155,663] 0,0072	0,31 [0,189; 0,430] < 0,0001

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	79	32	RR	OR	ARR
Augenschmerzen (PT)	11 (14 %)	0 (0 %)	2,07 [0,618; 6,952] 0,2374	2,28 [0,608; 8,523] 0,2219	0,13 [0,058; 0,210] 0,0005
Keratopathie (PT)	22 (28 %)	1 (3 %)	8,08 [1,205; 54,211] 0,0314	12,18 [1,537; 96,570] 0,0179	0,23 [0,120; 0,349] 0,0001
Photophobie (PT)	14 (18 %)	1 (3 %)	5,07 [0,740; 34,686] 0,0984	6,54 [0,795; 53,867] 0,0807	0,13 [0,033; 0,236] 0,0092
Sehen verschwommen (PT)	36 (46 %)	1 (3 %)	14,43 [1,986; 104,910] 0,0083	22,49 [3,030; 166,964] 0,0023	0,41 [0,285; 0,540] < 0,0001
Sehschärfe vermindert (PT)	20 (25 %)	1 (3 %)	7,88 [1,057; 58,689] 0,0440	10,17 [1,311; 78,902] 0,0265	0,21 [0,099; 0,324] 0,0002
Gefäßerkrankungen (SOC)	17 (22 %)	2 (6 %)	3,22 [0,840; 12,372] 0,0879	4,03 [0,874; 18,616] 0,0739	0,15 [0,024; 0,271] 0,0192
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	33 (42 %)	11 (34 %)	1,19 [0,669; 2,100] 0,5590	1,29 [0,560; 2,983] 0,5480	0,06 [-0,140; 0,267] 0,5402
Husten (PT)	17 (22 %)	6 (19 %)	1,16 [0,499; 2,692] 0,7312	1,20 [0,424; 3,421] 0,7277	0,03 [-0,133; 0,192] 0,7213
Dyspnoe (PT)	10 (13 %)	5 (16 %)	0,80 [0,287; 2,254] 0,6782	0,78 [0,250; 2,454] 0,6754	-0,03 [-0,178; 0,118] 0,6878
Pneumonitis (PT)	10 (13 %)	2 (6 %)	1,98 [0,425; 9,234] 0,3841	2,08 [0,421; 10,316] 0,3678	0,06 [-0,052; 0,169] 0,2954
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	72 (91 %)	27 (84 %)	1,08 [0,919; 1,270] 0,3508	1,96 [0,554; 6,966] 0,2962	0,07 [-0,070; 0,206] 0,3368
Bauch aufgetrieben (PT)	5 (6 %)	5 (16 %)	0,40 [0,127; 1,252] 0,1150	0,35 [0,090; 1,320] 0,1203	-0,10 [-0,231; 0,041] 0,1698

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	79	32			
Abdominalschmerz (PT)	28 (35 %)	7 (22 %)	1,59 [0,779; 3,252] 0,2020	1,95 [0,732; 5,190] 0,1817	0,13 [-0,046; 0,305] 0,1475
Obstipation (PT)	23 (29 %)	10 (31 %)	0,94 [0,512; 1,724] 0,8411	0,91 [0,370; 2,254] 0,8427	-0,02 [-0,207; 0,169] 0,8438
Diarrhö (PT)	43 (54 %)	7 (22 %)	2,41 [1,250; 4,664] 0,0087	5,14 [1,705; 15,526] 0,0037	0,31 [0,143; 0,480] 0,0003
Dyspepsie (PT)	11 (14 %)	1 (3 %)	4,41 [0,538; 36,147] 0,1667	5,09 [0,566; 45,803] 0,1464	0,10 [0,006; 0,194] 0,0364
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	8 (10 %)	2 (6 %)	1,64 [0,362; 7,394] 0,5224	1,69 [0,345; 8,262] 0,5186	0,04 [-0,069; 0,149] 0,4743
Übelkeit (PT)	45 (57 %)	16 (50 %)	1,15 [0,786; 1,671] 0,4784	1,38 [0,579; 3,311] 0,4641	0,07 [-0,122; 0,268] 0,4632
Stomatitis (PT)	4 (5 %)	9 (28 %)	0,18 [0,061; 0,528] 0,0018	0,14 [0,038; 0,497] 0,0024	-0,24 [-0,400; -0,071] 0,0050
Erbrechen (PT)	26 (33 %)	5 (16 %)	2,23 [0,958; 5,188] 0,0629	2,91 [1,011; 8,391] 0,0476	0,19 [0,029; 0,357] 0,0207
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	16 (20 %)	18 (56 %)	0,35 [0,207; 0,601] 0,0001	0,18 [0,074; 0,462] 0,0003	-0,37 [-0,557; -0,174] 0,0002
Alopezie (PT)	4 (5 %)	4 (12 %)	0,45 [0,123; 1,668] 0,2335	0,42 [0,098; 1,807] 0,2438	-0,07 [-0,192; 0,058] 0,2911
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PT)	1 (1 %)	6 (19 %)	0,06 [0,007; 0,429] 0,0055	0,03 [0,003; 0,302] 0,0031	-0,19 [-0,323; -0,049] 0,0078
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	40 (51 %)	13 (41 %)	1,24 [0,765; 2,021] 0,3789	1,48 [0,645; 3,390] 0,3558	0,10 [-0,107; 0,302] 0,3482

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	79	32	RR	OR	ARR
Knochenkrankungen (SOC)					
Arthralgie (PT)	11 (14 %)	2 (6 %)	2,38 [0,552; 10,266] 0,2449	2,84 [0,527; 15,319] 0,2248	0,08 [-0,026; 0,188] 0,1370
Rückenschmerzen (PT)	10 (13 %)	3 (9 %)	1,38 [0,398; 4,806] 0,6091	1,41 [0,377; 5,287] 0,6084	0,04 [-0,094; 0,166] 0,5852
Myalgie (PT)	8 (10 %)	2 (6 %)	1,46 [0,320; 6,642] 0,6263	1,50 [0,303; 7,435] 0,6189	0,03 [-0,078; 0,136] 0,5924
Schmerz in einer Extremität (PT)	8 (10 %)	2 (6 %)	1,61 [0,333; 7,779] 0,5541	1,65 [0,327; 8,341] 0,5443	0,04 [-0,070; 0,144] 0,5021
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	10 (13 %)	0 (0 %)	2,01 [0,608; 6,634] 0,2527	2,23 [0,586; 8,467] 0,2397	0,13 [0,053; 0,201] 0,0007
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	55 (70 %)	23 (72 %)	0,96 [0,738; 1,244] 0,7481	0,86 [0,347; 2,151] 0,7535	-0,03 [-0,216; 0,156] 0,7501
Asthenie (PT)	18 (23 %)	7 (22 %)	1,08 [0,505; 2,295] 0,8485	1,11 [0,396; 3,095] 0,8470	0,02 [-0,148; 0,181] 0,8452
Ermüdung (PT)	29 (37 %)	12 (38 %)	0,93 [0,557; 1,554] 0,7836	0,89 [0,370; 2,124] 0,7872	-0,03 [-0,221; 0,167] 0,7882
Fieber (PT)	13 (16 %)	2 (6 %)	2,54 [0,608; 10,609] 0,2016	2,93 [0,593; 14,454] 0,1872	0,10 [-0,019; 0,211] 0,1007
Untersuchungen (SOC)	31 (39 %)	4 (12 %)	3,17 [1,238; 8,130] 0,0162	4,61 [1,474; 14,403] 0,0086	0,28 [0,117; 0,435] 0,0007
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	13 (16 %)	1 (3 %)	5,20 [0,750; 36,063] 0,0952	5,50 [0,785; 38,516] 0,0861	0,14 [0,032; 0,246] 0,0109

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	79	32			
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	14 (18 %)	1 (3 %)	5,67 [0,824; 38,978] 0,0778	6,00 [0,864; 41,700] 0,0700	0,15 [0,045; 0,264] 0,0057
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	16 (20 %)	3 (9 %)	2,07 [0,651; 6,582] 0,2174	2,35 [0,632; 8,747] 0,2022	0,10 [-0,032; 0,236] 0,1366
<p><i>Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population</i></p> <p><i>Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020</i></p> <p><i>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</i></p> <p><i>RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.</i></p> <p><i>Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</i></p>					

1.2.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.2.2.1 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	40 (51 %) 17,71 [13,000; 44,143] (Wochen)	11 (34 %) NA [7,857; NA] (Wochen)	1,53 [0,720; 3,264] 0,2494
Harnwegsinfektion (PT)	13 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4,43 [0,573; 34,158] 0,0791
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	26 (33 %) 61,14 [24,143; NA] (Wochen)	14 (44 %) 16,14 [3,143; NA] (Wochen)	0,47 [0,236; 0,918] 0,0336
Anämie (PT)	13 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	7 (22 %) NA [13,000; NA] (Wochen)	0,61 [0,238; 1,540] 0,3058
Leukopenie (PT)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4 (12 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,31 [0,076; 1,263] 0,1109
Neutropenie (PT)	8 (10 %) NA [64,143; NA] (Wochen)	11 (34 %) 24,14 [3,143; NA] (Wochen)	0,13 [0,045; 0,379] 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	11 (14 %) NA [61,143; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,73 [0,373; 8,000] 0,4589
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	38 (48 %) 21,71 [6,714; NA] (Wochen)	13 (41 %) 34,29 [7,857; NA] (Wochen)	1,33 [0,698; 2,528] 0,3770

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Appetit vermindert (PT)	20 (25 %) NA [NA; NA] (Wochen)	7 (22 %) NA [34,286; NA] (Wochen)	1,24 [0,513; 2,974] 0,6326
Hypomagnesiämie (PT)	10 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4 (12 %) NA [20,143; NA] (Wochen)	0,98 [0,304; 3,159] 0,9735
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	16 (20 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (47 %) 8,86 [2,286; NA] (Wochen)	0,33 [0,158; 0,679] 0,0034
Angst (PT)	5 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (25 %) 65,71 [NA; NA] (Wochen)	0,21 [0,067; 0,638] 0,0056
Schlaflosigkeit (PT)	9 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (25 %) NA [14,429; NA] (Wochen)	0,39 [0,144; 1,068] 0,0739
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	55 (70 %) 4,14 [3,143; 5,571] (Wochen)	15 (47 %) 14,57 [6,429; NA] (Wochen)	1,91 [1,049; 3,476] 0,0254
Schwindelgefühl (PT)	8 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,36 [0,281; 19,790] 0,3844
Dysgeusie (PT)	8 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,97 [0,370; 23,774] 0,2405
Kopfschmerzen (PT)	28 (35 %) 62,14 [24,714; NA] (Wochen)	6 (19 %) 34,14 [29,143; NA] (Wochen)	2,15 [0,823; 5,610] 0,0903
Periphere Neuropathie (PT)	20 (25 %) NA [36,000; NA] (Wochen)	3 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,32 [0,683; 7,846] 0,1375

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	10 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	5 (16 %) NA [18,143; NA] (Wochen)	0,57 [0,187; 1,719] 0,3311
Augenerkrankungen (SOC)	51 (65 %) 8,14 [5,143; 15,857] (Wochen)	6 (19 %) NA [23,571; NA] (Wochen)	4,51 [1,913; 10,612] < 0,0001
Katarakt (PT)	14 (18 %) 50,00 [39,143; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [33,143; NA] (Wochen)	2,99 [0,367; 24,357] 0,2403
Trockenes Auge (PT)	28 (35 %) 30,14 [24,143; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [23,571; NA] (Wochen)	10,47 [1,416; 77,396] 0,0007
Augenschmerzen (PT)	11 (14 %) 111,14 [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Keratopathie (PT)	22 (28 %) 39,14 [28,429; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [27,000; NA] (Wochen)	7,16 [0,955; 53,667] 0,0095
Photophobie (PT)	14 (18 %) 102,00 [56,571; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [23,571; NA] (Wochen)	4,04 [0,517; 31,667] 0,1085
Sehen verschwommen (PT)	36 (46 %) 19,00 [11,143; 30,143] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17,15 [2,343; 125,600] < 0,0001
Sehschärfe vermindert (PT)	20 (25 %) 39,86 [31,857; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4,79 [0,635; 36,169] 0,0539
Gefäßerkrankungen (SOC)	17 (22 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [23,286; NA] (Wochen)	3,13 [0,717; 13,629] 0,0802

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	33 (42 %) 36,57 [19,000; NA] (Wochen)	11 (34 %) 20,14 [9,000; NA] (Wochen)	1,06 [0,516; 2,192] 0,8678
Husten (PT)	17 (22 %) NA [41,571; NA] (Wochen)	6 (19 %) NA [18,714; NA] (Wochen)	0,87 [0,308; 2,464] 0,7972
Dyspnoe (PT)	10 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	5 (16 %) NA [18,714; NA] (Wochen)	0,58 [0,184; 1,806] 0,3565
Pneumonitis (PT)	10 (13 %) 84,14 [71,571; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,07 [0,225; 5,094] 0,9307
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	72 (91 %) 0,57 [0,429; 1,143] (Wochen)	27 (84 %) 1,14 [0,286; 4,143] (Wochen)	1,00 [0,630; 1,575] 0,9866
Bauch aufgetrieben (PT)	5 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	5 (16 %) NA [24,714; NA] (Wochen)	0,40 [0,115; 1,428] 0,1661
Abdominalschmerz (PT)	28 (35 %) NA [24,143; NA] (Wochen)	7 (22 %) NA [26,286; NA] (Wochen)	1,28 [0,552; 2,954] 0,5588
Obstipation (PT)	23 (29 %) 55,00 [50,429; NA] (Wochen)	10 (31 %) NA [6,571; NA] (Wochen)	0,70 [0,322; 1,502] 0,3652
Diarrhö (PT)	43 (54 %) 20,71 [3,429; 61,571] (Wochen)	7 (22 %) NA [18,857; NA] (Wochen)	2,41 [1,070; 5,410] 0,0196
Dyspepsie (PT)	11 (14 %) 85,00 [74,571; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4,12 [0,482; 35,234] 0,1300

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	8 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,01 [0,202; 5,008] 0,9944
Übelkeit (PT)	45 (57 %) 4,14 [1,571; NA] (Wochen)	16 (50 %) 8,43 [1,714; NA] (Wochen)	1,11 [0,619; 2,003] 0,7167
Stomatitis (PT)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (28 %) NA [11,429; NA] (Wochen)	0,15 [0,044; 0,483] 0,0009
Erbrechen (PT)	26 (33 %) NA [55,000; NA] (Wochen)	5 (16 %) NA [48,857; NA] (Wochen)	1,98 [0,748; 5,239] 0,1411
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	16 (20 %) NA [30,857; NA] (Wochen)	18 (56 %) 10,29 [6,286; 17,000] (Wochen)	0,15 [0,067; 0,330] < 0,0001
Alopezie (PT)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4 (12 %) NA [32,143; NA] (Wochen)	0,52 [0,116; 2,357] 0,4100
Palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom (PT)	1 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6 (19 %) 28,14 [21,143; NA] (Wochen)	0,04 [0,004; 0,325] 0,0002
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	40 (51 %) 17,43 [10,286; 33,000] (Wochen)	13 (41 %) 44,57 [5,143; NA] (Wochen)	0,94 [0,492; 1,802] 0,8554
Arthralgie (PT)	11 (14 %) NA [74,286; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4,11 [0,522; 32,338] 0,1062
Rückenschmerzen (PT)	10 (13 %) 99,14 [78,571; NA] (Wochen)	3 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,84 [0,213; 3,270] 0,7984

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Myalgie (PT)	8 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [44,571; NA] (Wochen)	1,41 [0,298; 6,702] 0,6529
Schmerz in einer Extremität (PT)	8 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,15 [0,236; 5,585] 0,8634
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	10 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	55 (70 %) 3,29 [1,429; 9,429] (Wochen)	23 (72 %) 5,14 [2,857; 8,429] (Wochen)	1,01 [0,617; 1,668] 0,9540
Asthenie (PT)	18 (23 %) NA [71,143; NA] (Wochen)	7 (22 %) NA [13,000; NA] (Wochen)	0,93 [0,382; 2,266] 0,8749
Ermüdung (PT)	29 (37 %) NA [15,143; NA] (Wochen)	12 (38 %) 74,71 [8,286; NA] (Wochen)	0,89 [0,449; 1,756] 0,7353
Fieber (PT)	13 (16 %) NA [102,714; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [45,714; NA] (Wochen)	2,10 [0,459; 9,573] 0,3020
Untersuchungen (SOC)	31 (39 %) 43,14 [18,000; NA] (Wochen)	4 (12 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,47 [0,858; 7,139] 0,0628
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	13 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	5,18 [0,670; 40,019] 0,0477
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	14 (18 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	5,34 [0,696; 40,890] 0,0408

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	16 (20 %) 81,14 [75,857; NA] (Wochen)	3 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,24 [0,342; 4,479] 0,7397

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

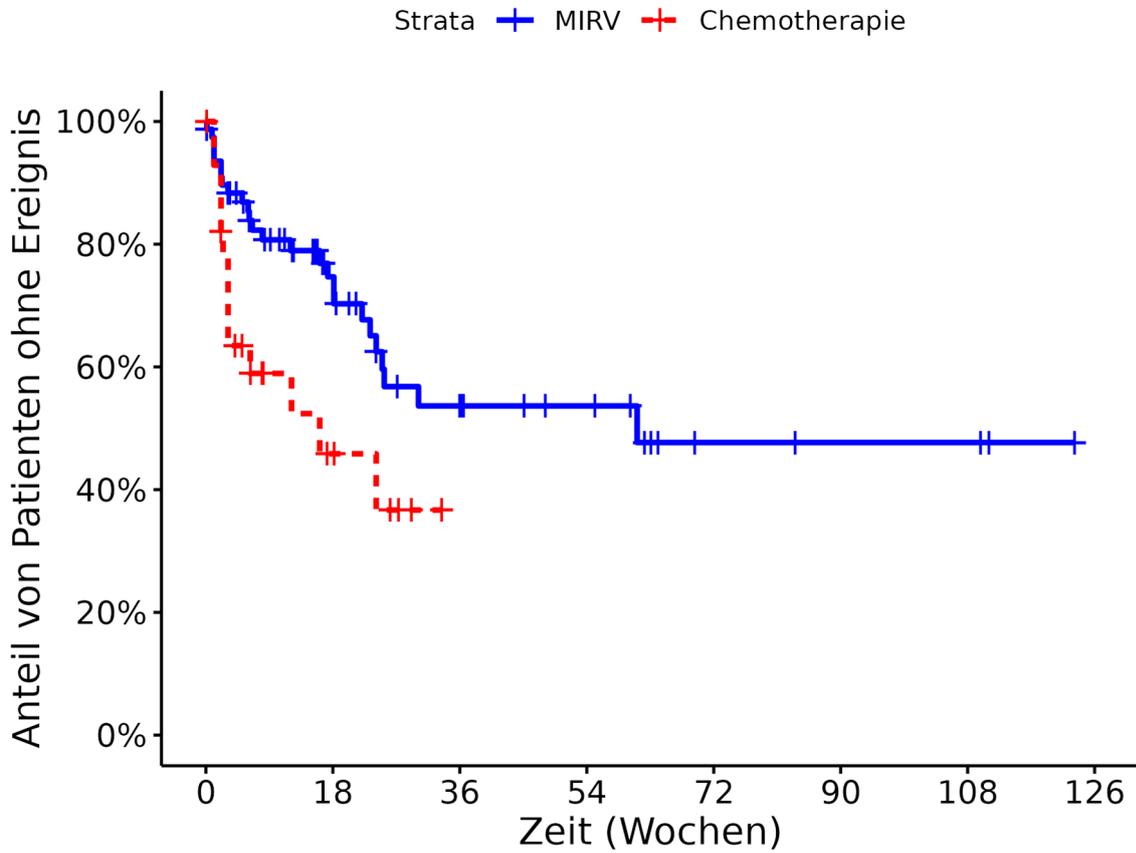
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

1.2.2.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by SOC 03



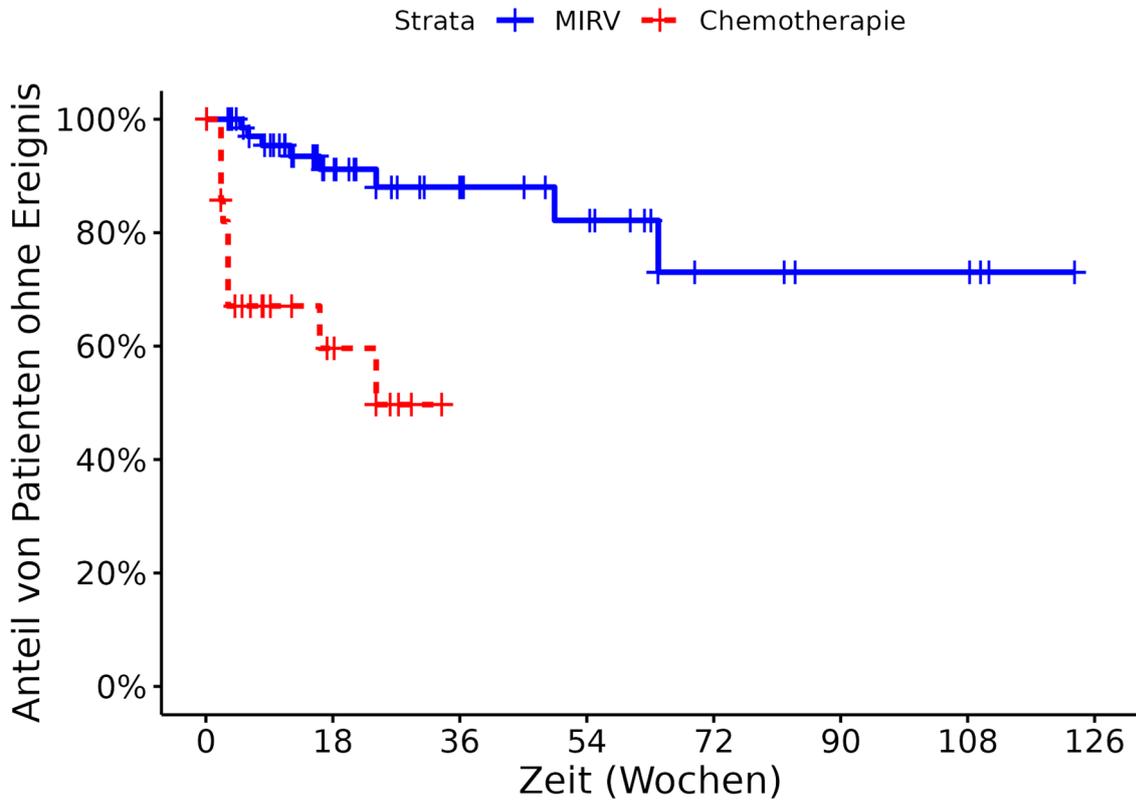
Patienten unter Risiko

MIRV	79	34	17	11	4	3	3	0
Chemotherapie	32	6	0	0	0	0	0	0

1.2.2.3 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Neutropenie:

**Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT
Neutropenia**

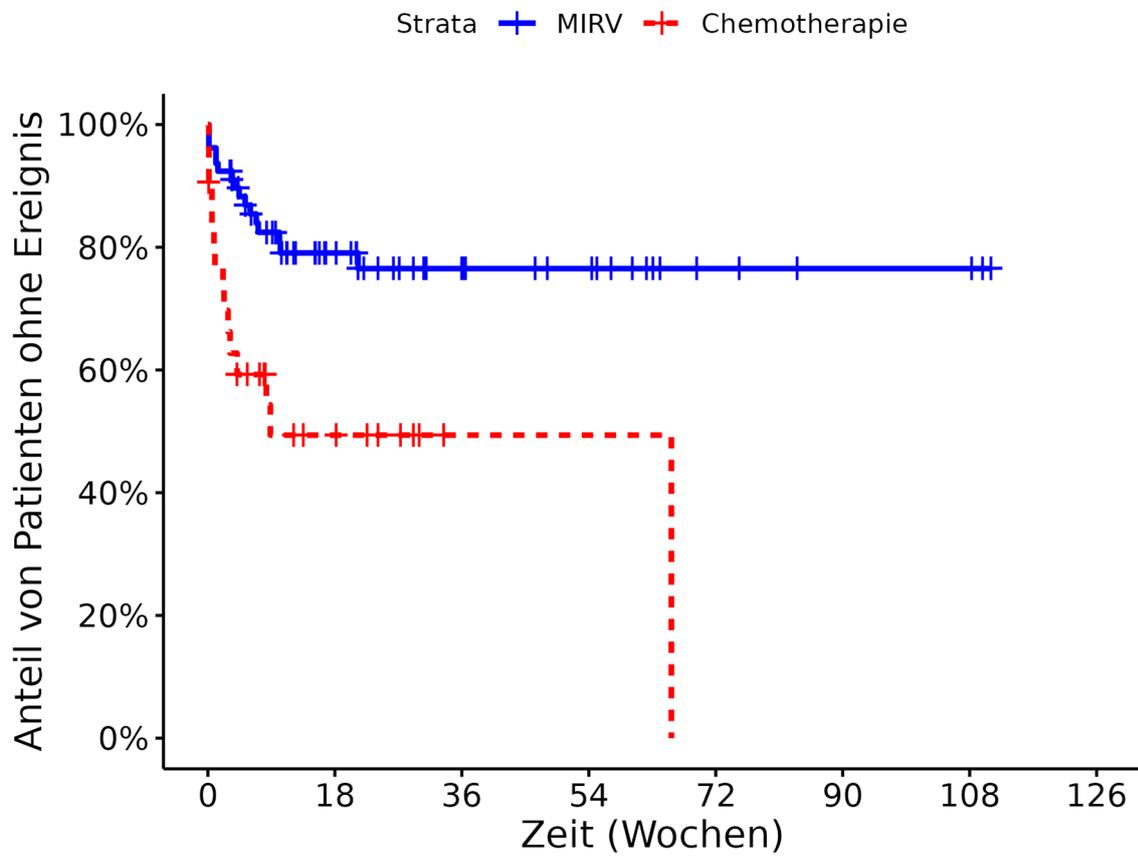


Patienten unter Risiko

MIRV	79	38	21	14	6	4	4	0
Chemotherapie	32	7	0	0	0	0	0	0

**1.2.2.4 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Gesamt SOC:
Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by SOC 07

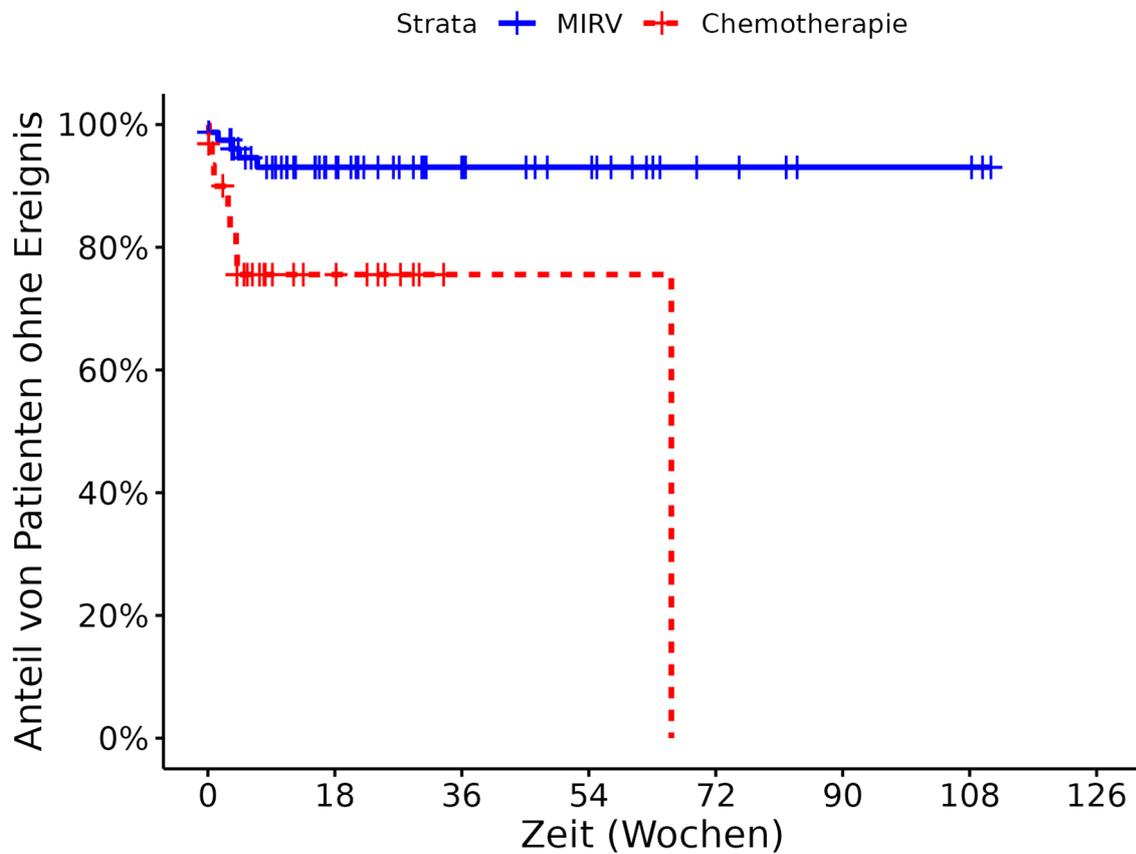


Patienten unter Risiko

MIRV	79	36	18	13	5	3	3	0
Chemotherapie	32	8	1	1	0	0	0	0

1.2.2.5 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Angst: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT Anxi



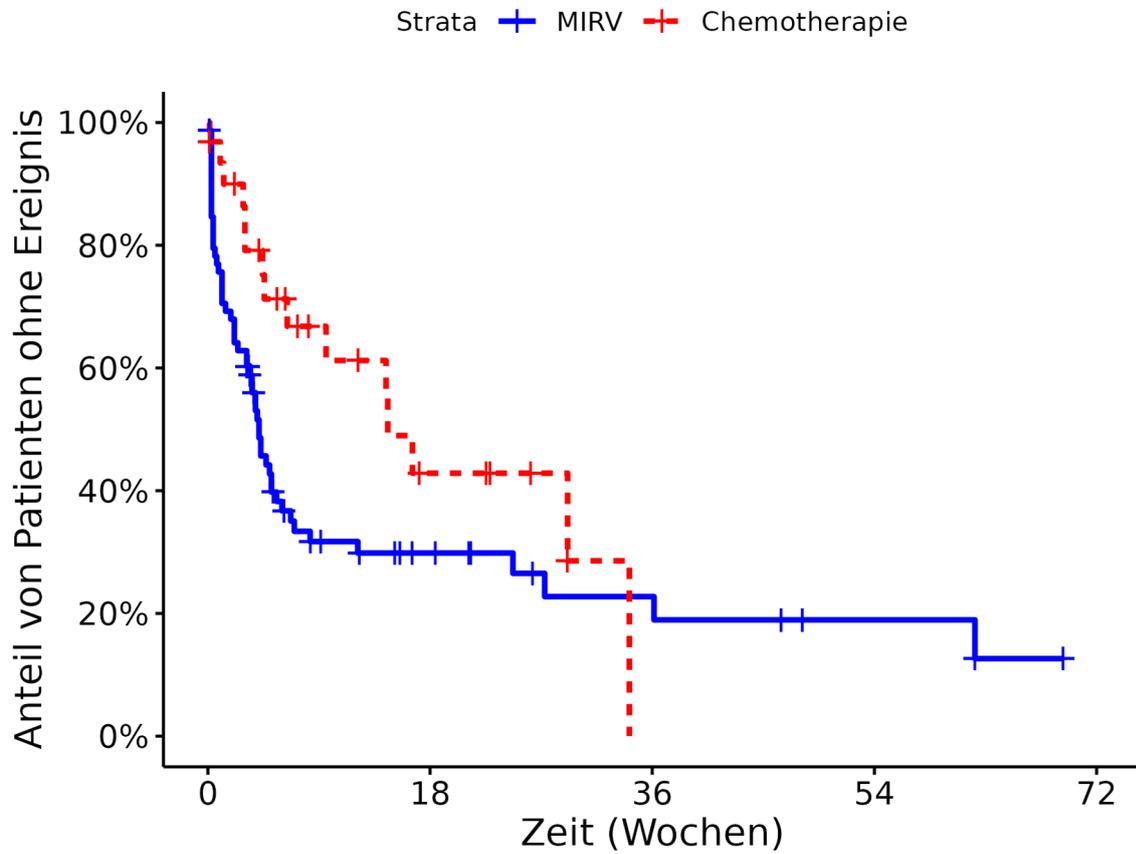
Patienten unter Risiko

MIRV	79	42	22	15	6	3	3	0
Chemotherapie	32	9	1	1	0	0	0	0

1.2.2.6 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by SOC 08

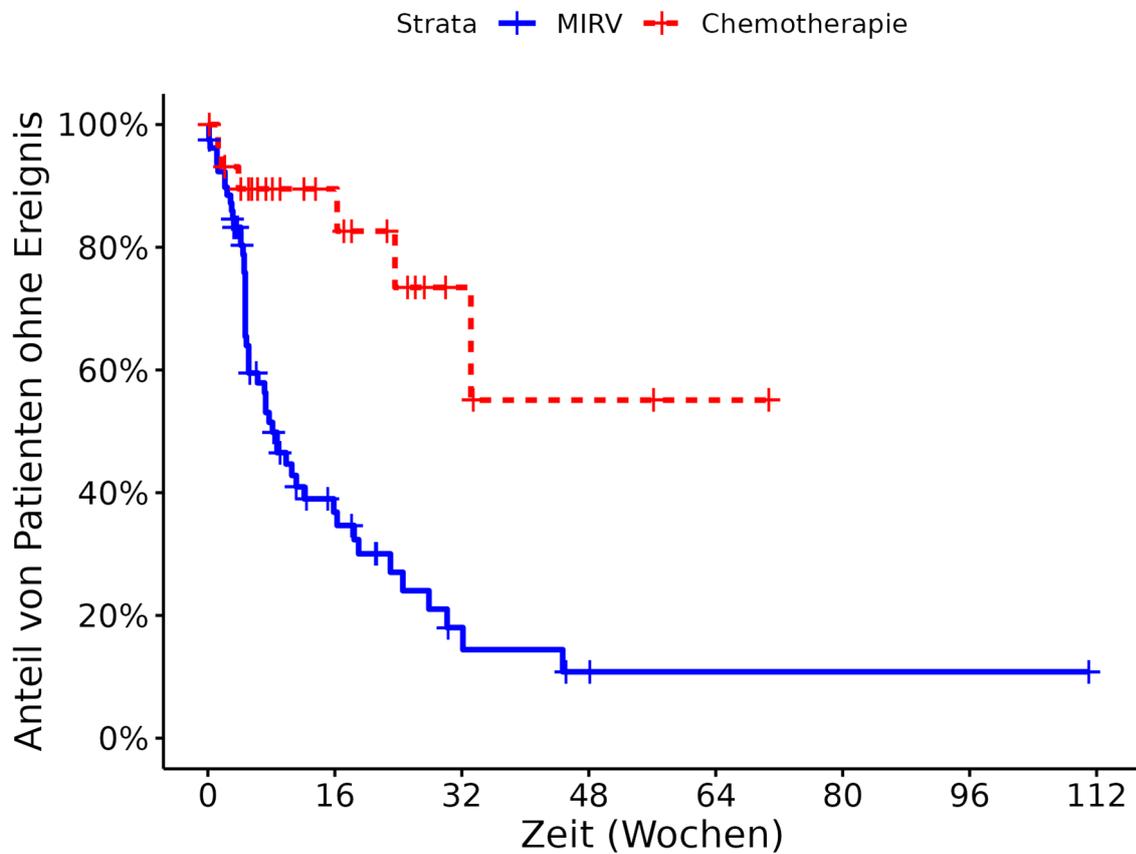


Patienten unter Risiko

MIRV	79	12	6	3	0
Chemotherapie	32	6	0	0	0

1.2.2.7 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by SOC 09

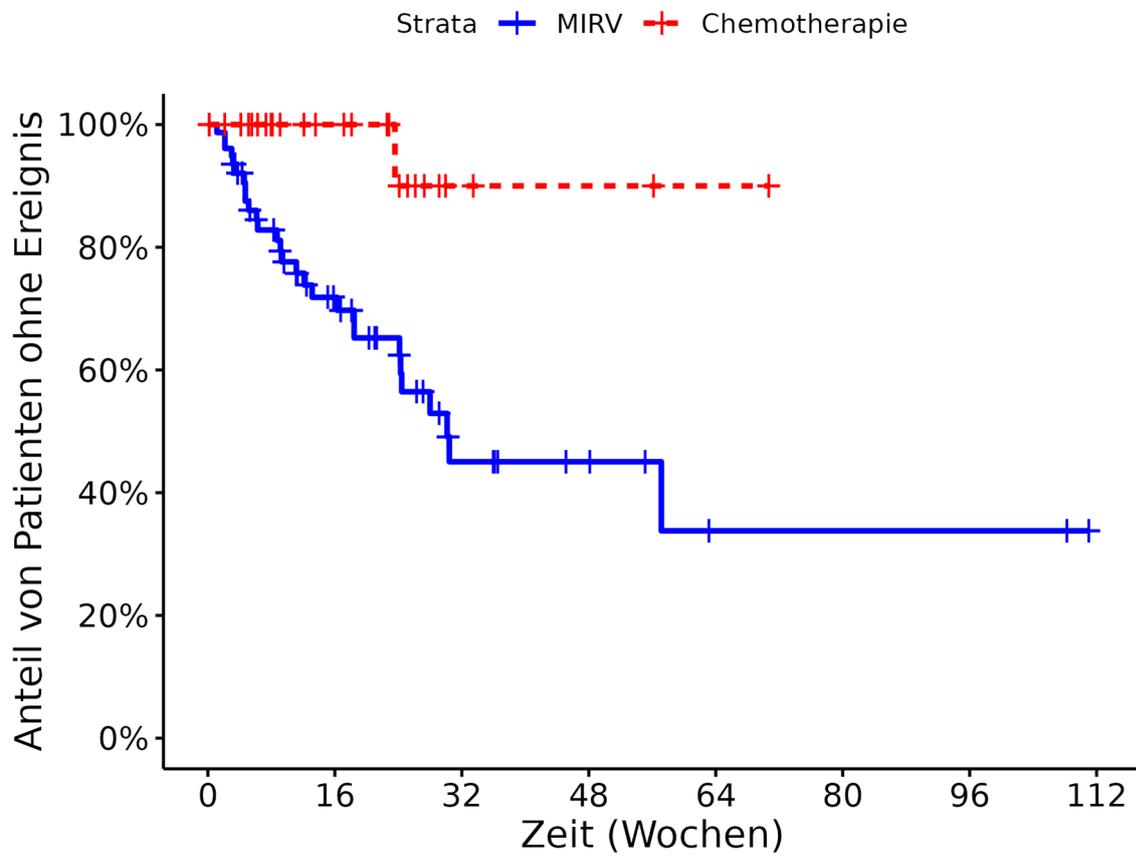


Patienten unter Risiko

MIRV	79	17	5	2	1	1	1	0
Chemotherapie	32	13	4	2	1	0	0	0

1.2.2.8 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Trockenes Auge: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT Dry ε

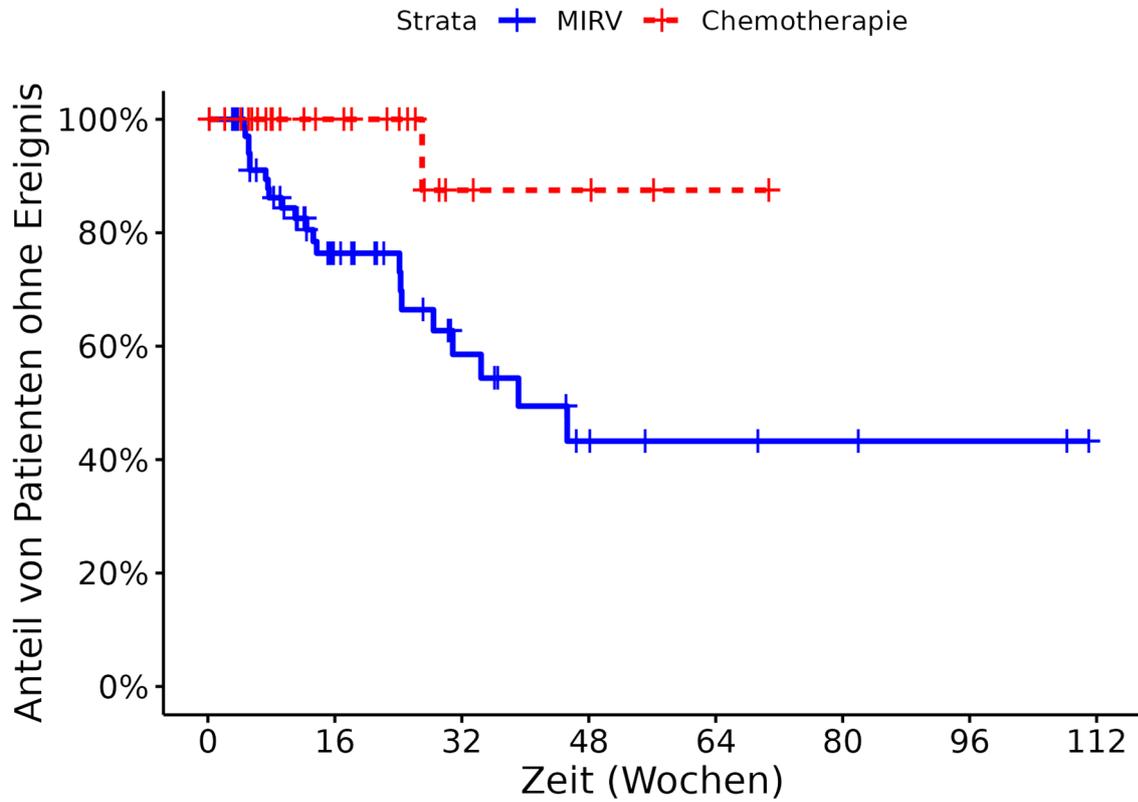


Patienten unter Risiko

MIRV	79	34	11	6	2	2	2	0
Chemotherapie	32	14	3	2	1	0	0	0

1.2.2.9 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratopathie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT
Keratopathy

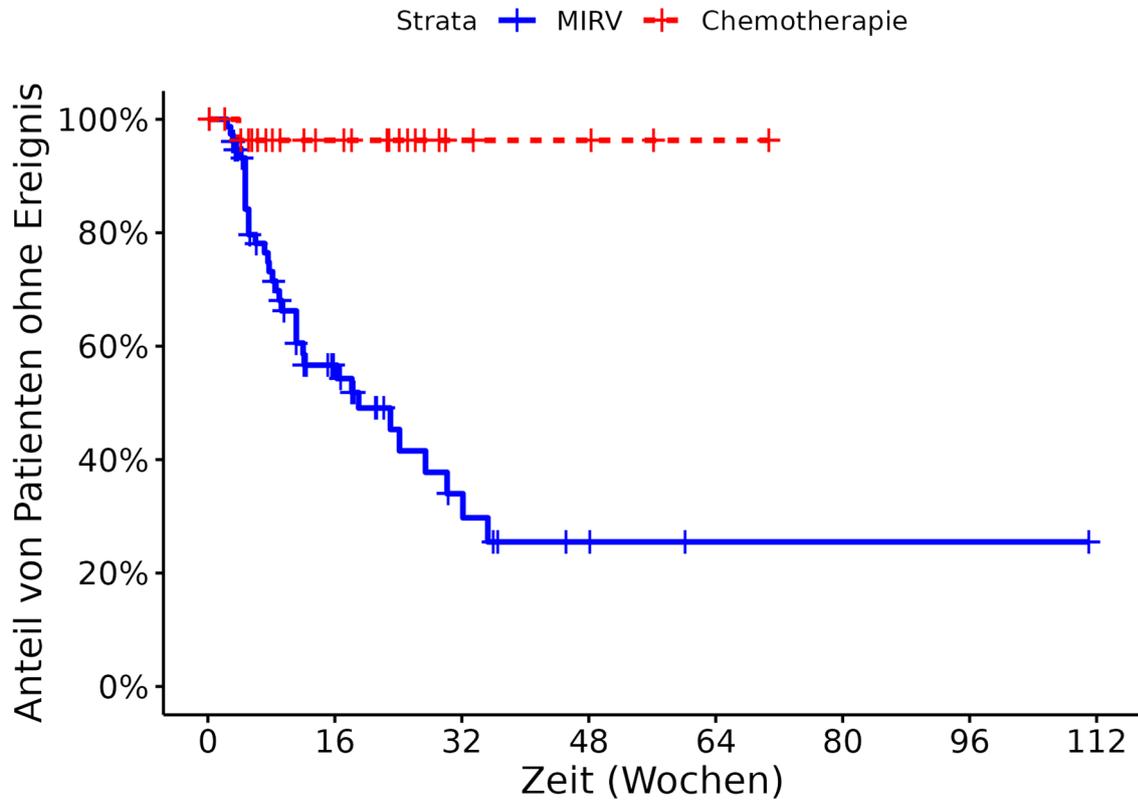


Patienten unter Risiko

MIRV	79	32	14	6	4	3	2	0
Chemotherapie	32	14	4	3	1	0	0	0

1.2.2.10 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT Visio blurred



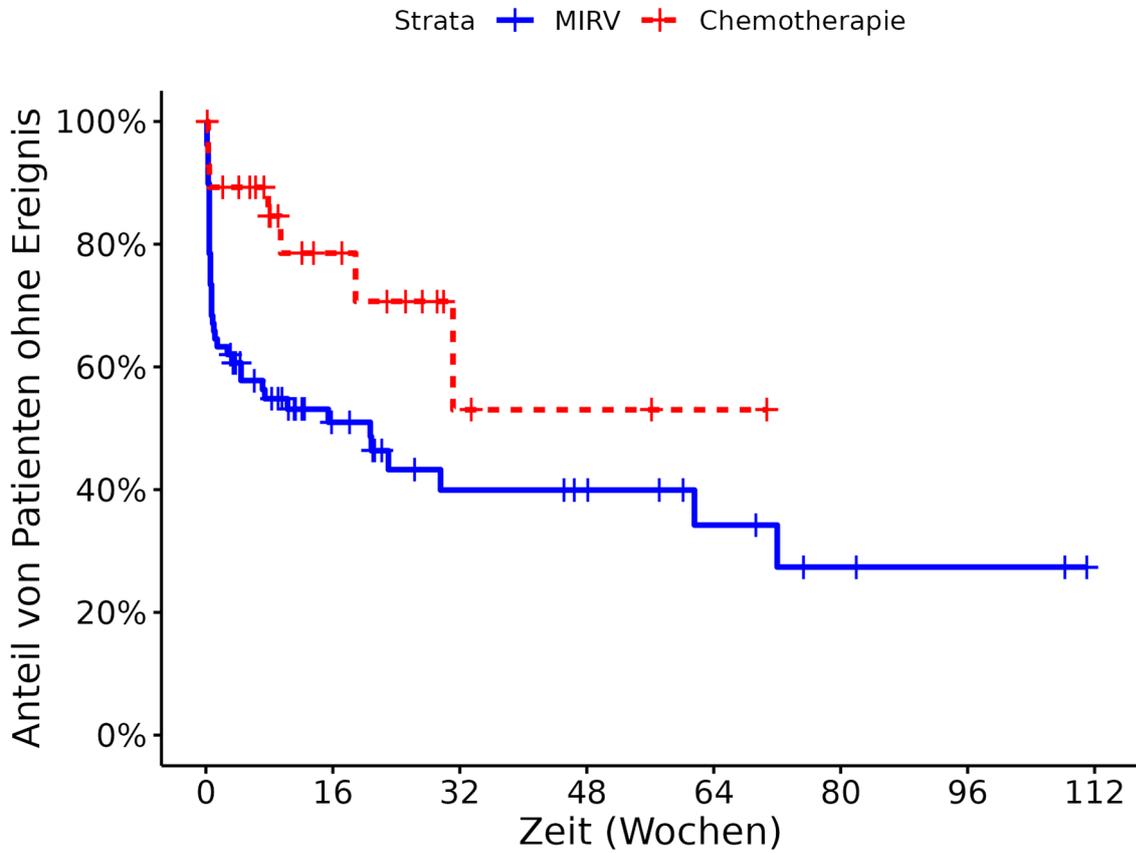
Patienten unter Risiko

MIRV	79	24	8	3	1	1	1	0
Chemotherapie	32	14	4	3	1	0	0	0

1.2.2.11 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT Diarr



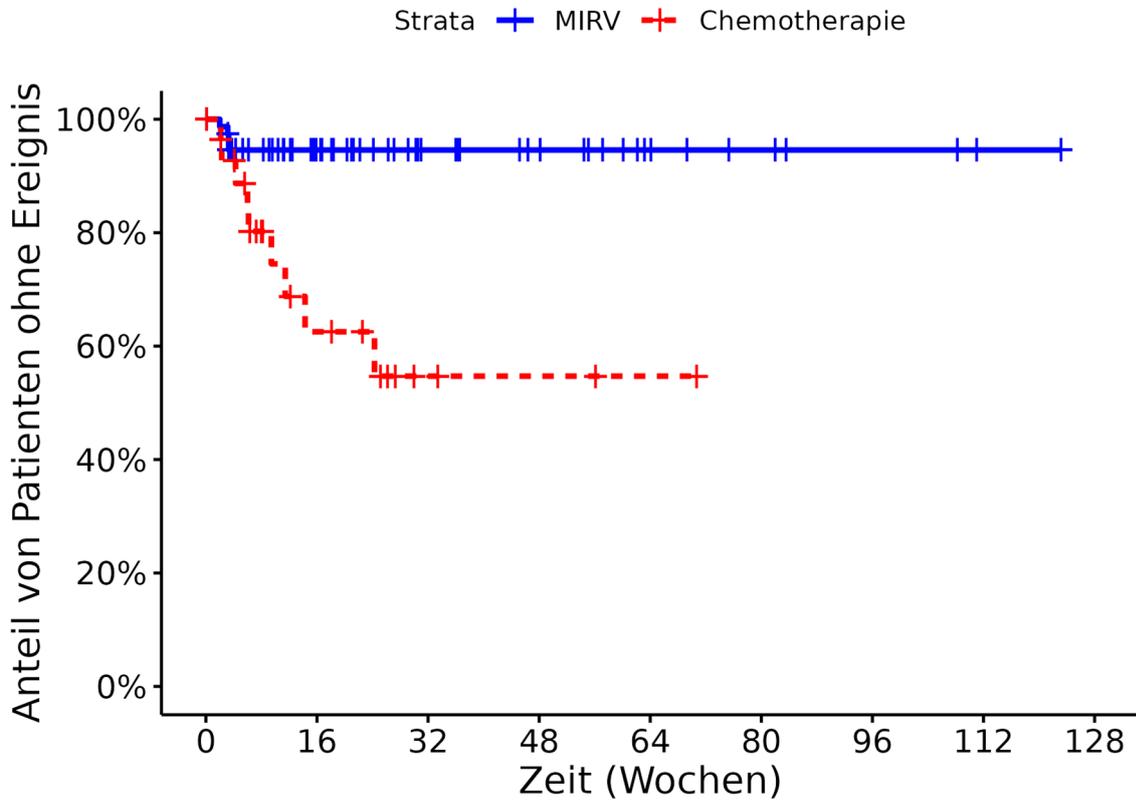
Patienten unter Risiko

MIRV	79	23	12	10	6	3	2	0
Chemotherapie	32	11	3	2	1	0	0	0

1.2.2.12 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT
Stomatitis

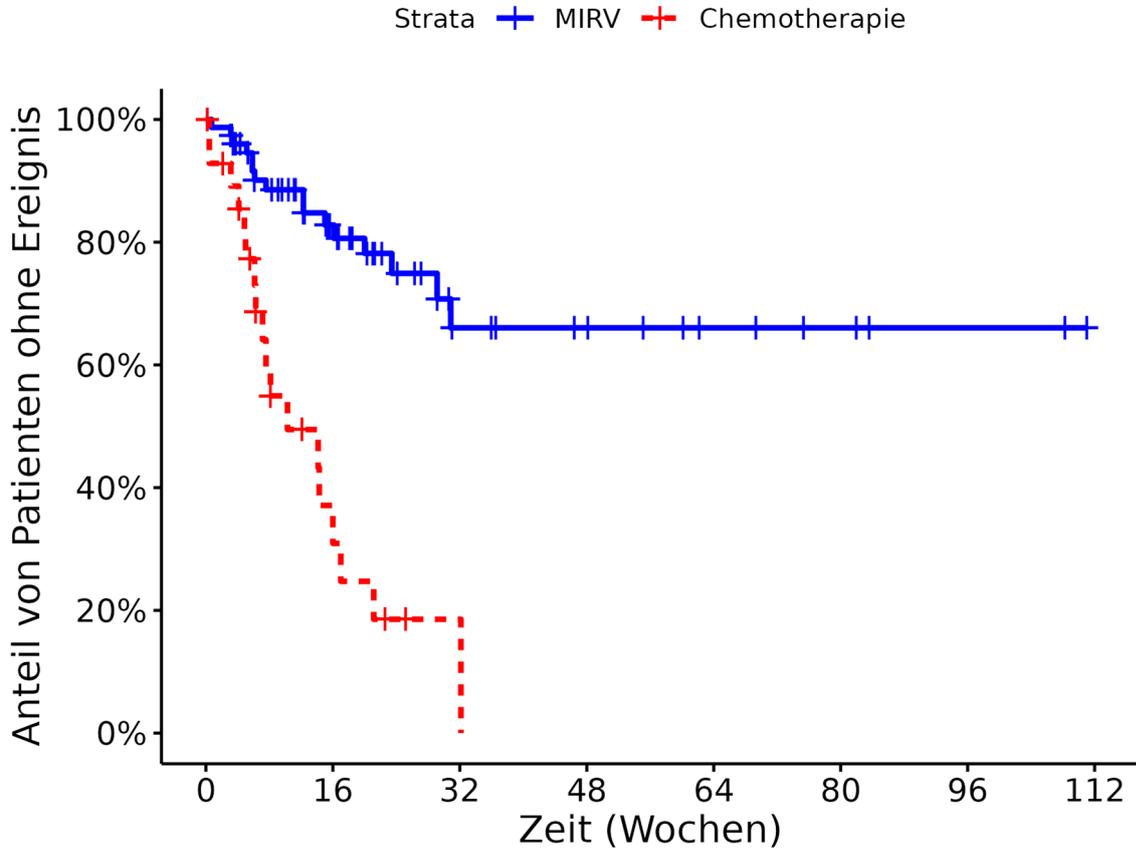


Patienten unter Risiko

MIRV	79	41	21	15	8	5	3	1	0
Chemotherapie	32	10	3	2	1	0	0	0	0

1.2.2.13 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by SOC 16



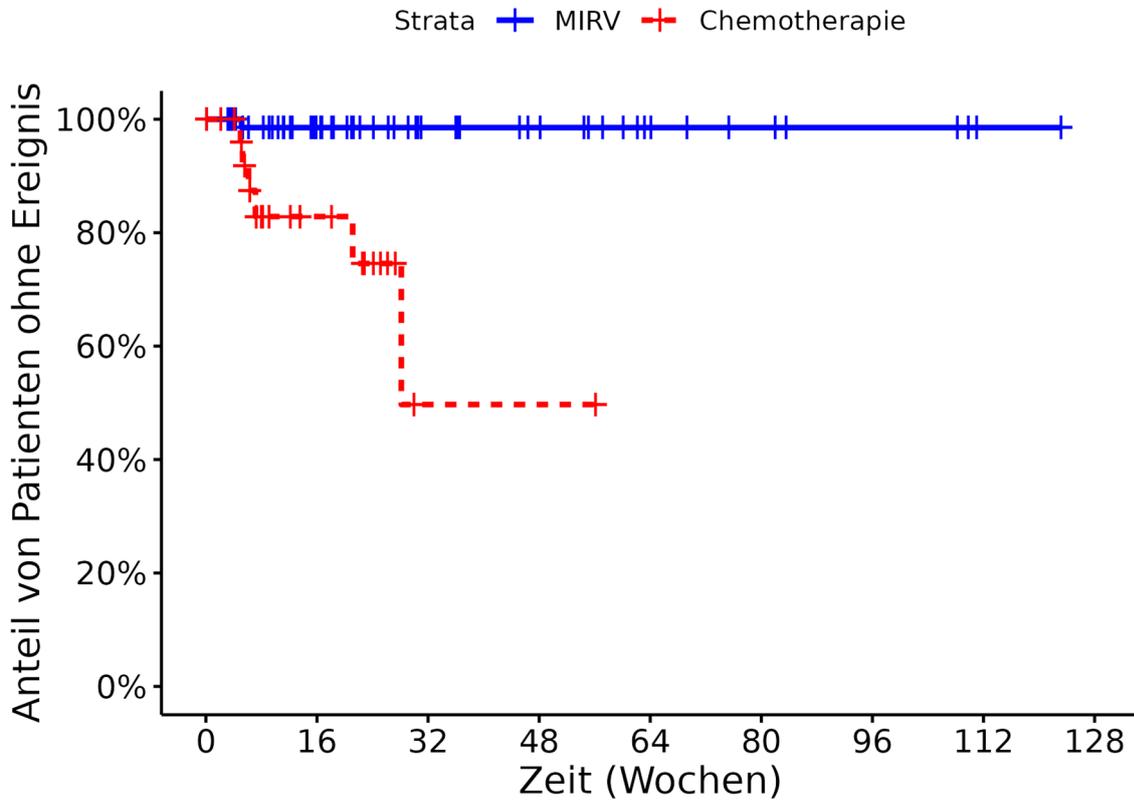
Patienten unter Risiko

MIRV	79	38	13	10	6	4	2	0
Chemotherapie	32	6	1	0	0	0	0	0

1.2.2.14 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom: Kaplan-Meier-Plot

**Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT
Palmar-plantar erythrodyssaesthesia syndrome**



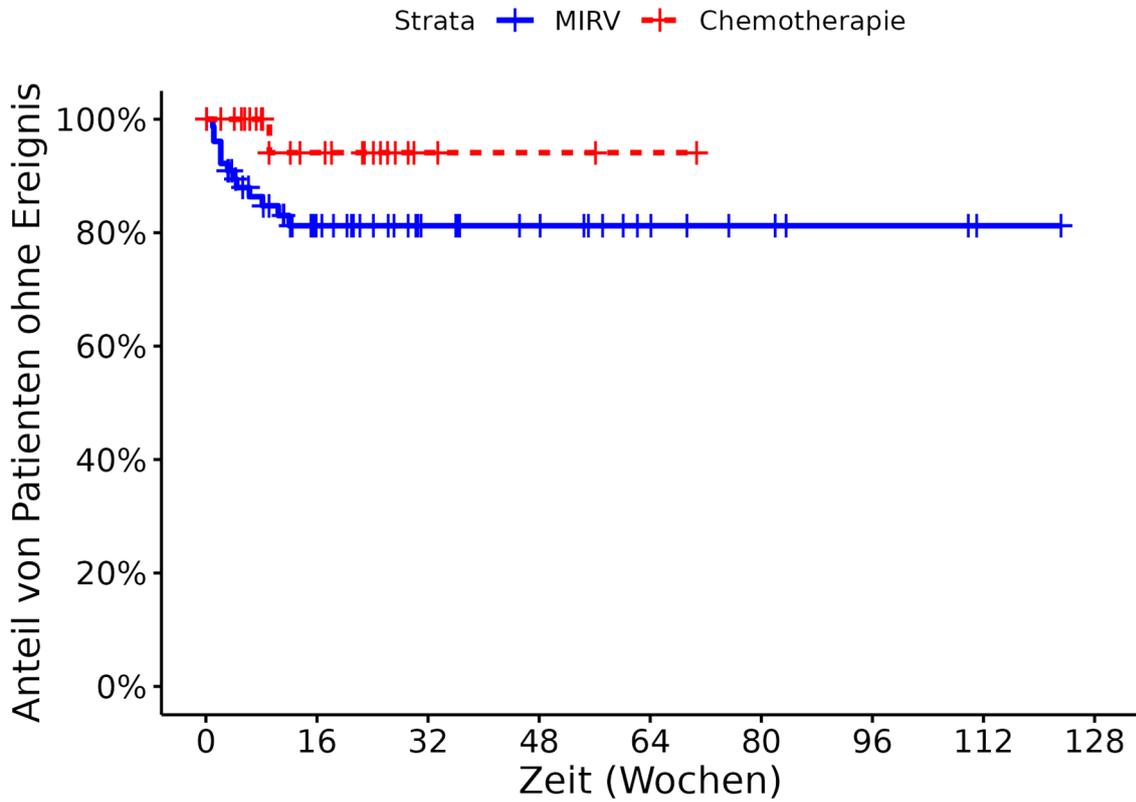
Patienten unter Risiko

MIRV	79	45	23	17	9	6	4	1	0
Chemotherapie	32	11	1	1	0	0	0	0	0

1.2.2.15 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT Alani aminotransferase increased



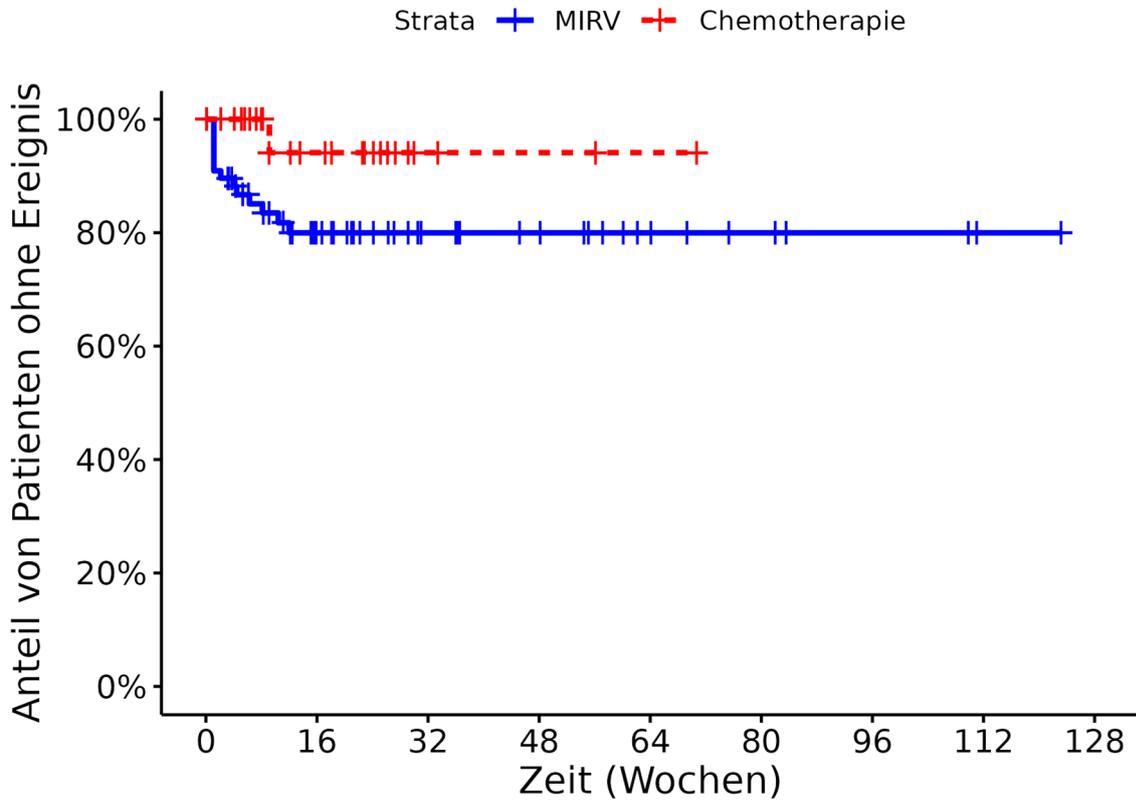
Patienten unter Risiko

MIRV	79	37	20	15	8	5	3	1	0
Chemotherapie	32	13	3	2	1	0	0	0	0

1.2.2.16 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.01.04 by PT Aspa
aminotransferase increased



Patienten unter Risiko

MIRV	79	37	20	15	8	5	3	1	0
Chemotherapie	32	13	3	2	1	0	0	0	0

1.3 Meta-Analyse

1.3.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.3.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	297	239			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	106 (36 %)	67 (28 %)	1,19 [0,915; 1,540] 0,1976	1,28 [0,882; 1,871] 0,1919	0,05 [-0,026; 0,133] 0,1896
Harnwegsinfektion (PT)	29 (10 %)	17 (7 %)	1,26 [0,686; 2,318] 0,4543	1,29 [0,675; 2,459] 0,4432	0,02 [-0,028; 0,065] 0,4378
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	74 (25 %)	119 (50 %)	0,48 [0,378; 0,619] < 0,0001	0,32 [0,223; 0,469] < 0,0001	-0,26 [-0,337; -0,175] < 0,0001
Anämie (PT)	34 (11 %)	78 (33 %)	0,34 [0,233; 0,503] < 0,0001	0,26 [0,165; 0,413] < 0,0001	-0,21 [-0,281; -0,141] < 0,0001
Leukopenie (PT)	6 (2 %)	15 (6 %)	0,25 [0,092; 0,692] 0,0075	0,23 [0,080; 0,655] 0,0060	-0,05 [-0,083; -0,014] 0,0056
Neutropenie (PT)	32 (11 %)	70 (29 %)	0,36 [0,247; 0,538] < 0,0001	0,30 [0,187; 0,468] < 0,0001	-0,19 [-0,257; -0,119] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	29 (10 %)	35 (15 %)	0,65 [0,392; 1,089] 0,1028	0,64 [0,377; 1,070] 0,0878	-0,05 [-0,106; 0,009] 0,0958
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	112 (38 %)	87 (36 %)	1,00 [0,796; 1,253] 0,9907	1,00 [0,696; 1,430] 0,9907	-0,00 [-0,083; 0,082] 0,9907
Appetit vermindert (PT)	59 (20 %)	35 (15 %)	1,28 [0,872; 1,883] 0,2068	1,35 [0,848; 2,140] 0,2071	0,04 [-0,023; 0,107] 0,2007

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	297	239	RR	OR	ARR
Dehydratation (PT)	13 (4 %)	1 (0,4 %)	10,58 [1,249; 89,599] 0,0305	11,12 [1,361; 90,893] 0,0246	0,04 [0,013; 0,062] 0,0025
Hyperglykämie (PT)	10 (3 %)	8 (3 %)	0,94 [0,370; 2,392] 0,8971	0,94 [0,358; 2,460] 0,8969	-0,00 [-0,033; 0,029] 0,8972
Hypalbuminämie (PT)	15 (5 %)	8 (3 %)	1,53 [0,629; 3,731] 0,3478	1,55 [0,634; 3,812] 0,3349	0,02 [-0,017; 0,051] 0,3234
Hypokaliämie (PT)	19 (6 %)	15 (6 %)	1,04 [0,535; 2,036] 0,8998	1,05 [0,513; 2,139] 0,8991	0,00 [-0,039; 0,044] 0,8989
Hypomagnesiämie (PT)	20 (7 %)	22 (9 %)	0,66 [0,362; 1,192] 0,1665	0,62 [0,321; 1,211] 0,1632	-0,03 [-0,078; 0,014] 0,1674
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	42 (14 %)	28 (12 %)	0,98 [0,656; 1,474] 0,9341	0,98 [0,580; 1,653] 0,9370	-0,00 [-0,059; 0,055] 0,9371
Angst (PT)	9 (3 %)	10 (4 %)	0,48 [0,216; 1,060] 0,0693	0,44 [0,171; 1,124] 0,0861	-0,03 [-0,060; 0,005] 0,0998
Schlaflosigkeit (PT)	21 (7 %)	14 (6 %)	0,95 [0,526; 1,731] 0,8770	0,95 [0,468; 1,922] 0,8828	-0,00 [-0,045; 0,039] 0,8832
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	170 (57 %)	85 (36 %)	1,54 [1,264; 1,868] < 0,0001	2,30 [1,595; 3,309] < 0,0001	0,19 [0,112; 0,277] < 0,0001
Schwindelgefühl (PT)	17 (6 %)	9 (4 %)	1,39 [0,605; 3,213] 0,4355	1,41 [0,603; 3,310] 0,4258	0,01 [-0,021; 0,050] 0,4165
Dysgeusie (PT)	19 (6 %)	11 (5 %)	1,30 [0,610; 2,755] 0,4991	1,33 [0,594; 2,977] 0,4890	0,01 [-0,024; 0,051] 0,4821
Kopfschmerzen (PT)	59 (20 %)	26 (11 %)	1,56 [1,012; 2,417] 0,0439	1,71 [1,026; 2,844] 0,0397	0,06 [0,005; 0,124] 0,0348
Periphere Neuropathie (PT)	67 (23 %)	33 (14 %)	1,62 [1,099; 2,395] 0,0148	1,83 [1,136; 2,932] 0,0129	0,08 [0,020; 0,149] 0,0100

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	297	239	RR	OR	ARR
Parästhesie (PT)	16 (5 %)	2 (1 %)	5,32 [1,378; 20,518] 0,0153	5,88 [1,349; 25,638] 0,0184	0,04 [0,014; 0,071] 0,0036
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	31 (10 %)	17 (7 %)	1,37 [0,786; 2,390] 0,2667	1,42 [0,760; 2,650] 0,2724	0,03 [-0,021; 0,076] 0,2621
Augenerkrankungen (SOC)	175 (59 %)	24 (10 %)	5,50 [3,752; 8,049] < 0,0001	12,53 [7,673; 20,465] < 0,0001	0,48 [0,406; 0,545] < 0,0001
Katarakt (PT)	49 (16 %)	2 (1 %)	16,48 [4,514; 60,185] < 0,0001	21,45 [5,223; 88,068] < 0,0001	0,15 [0,108; 0,197] < 0,0001
Trockenes Auge (PT)	91 (31 %)	6 (3 %)	11,60 [5,185; 25,953] < 0,0001	16,56 [7,005; 39,137] < 0,0001	0,27 [0,217; 0,331] < 0,0001
Augenschmerzen (PT)	32 (11 %)	1 (0,4 %)	25,49 [3,260; 199,295] 0,0020	27,71 [3,642; 210,896] 0,0013	0,10 [0,063; 0,136] < 0,0001
Keratitis (PT)	13 (4 %)	0 (0 %)	2,37 [1,007; 5,575] 0,0481	2,47 [0,985; 6,202] 0,0539	0,05 [0,022; 0,071] 0,0002
Keratopathie (PT)	93 (31 %)	1 (0,4 %)	54,32 [10,289; 286,746] < 0,0001	85,19 [13,030; 556,931] < 0,0001	0,31 [0,256; 0,365] < 0,0001
Photophobie (PT)	56 (19 %)	2 (1 %)	19,34 [5,293; 70,632] < 0,0001	24,85 [6,156; 100,282] < 0,0001	0,18 [0,132; 0,226] < 0,0001
Sehen verschommen (PT)	129 (43 %)	6 (3 %)	17,00 [7,593; 38,054] < 0,0001	30,40 [12,726; 72,607] < 0,0001	0,40 [0,343; 0,465] < 0,0001
Sehschärfe vermindert (PT)	49 (16 %)	1 (0,4 %)	28,27 [4,782; 167,129] 0,0002	37,36 [5,284; 264,124] 0,0003	0,15 [0,104; 0,190] < 0,0001
Mouches volantes (PT)	15 (5 %)	2 (1 %)	6,46 [1,438; 29,033] 0,0149	6,68 [1,496; 29,831] 0,0129	0,04 [0,016; 0,072] 0,0024
Erkrankungen des Ohrs und	12 (4 %)	9 (4 %)	0,99 [0,424; 2,325] 0,9879	0,99 [0,406; 2,431] 0,9880	-0,00 [-0,034; 0,033] 0,9880

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	297	239	RR	OR	ARR
des Labyrinths (SOC)					
Herzerkrankun- gen (SOC)	13 (4 %)	15 (6 %)	0,67 [0,318; 1,422] 0,2992	0,66 [0,303; 1,438] 0,2958	-0,02 [-0,059; 0,018] 0,3011
Gefäßerkranku- ngen (SOC)	42 (14 %)	24 (10 %)	1,32 [0,812; 2,160] 0,2605	1,38 [0,796; 2,403] 0,2507	0,03 [-0,022; 0,087] 0,2439
Hypertonie (PT)	15 (5 %)	10 (4 %)	1,16 [0,540; 2,494] 0,7032	1,17 [0,512; 2,685] 0,7075	0,01 [-0,029; 0,043] 0,7050
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	102 (34 %)	71 (30 %)	1,11 [0,858; 1,436] 0,4289	1,16 [0,802; 1,686] 0,4255	0,03 [-0,048; 0,113] 0,4240
Husten (PT)	41 (14 %)	20 (8 %)	1,46 [0,883; 2,414] 0,1403	1,55 [0,868; 2,755] 0,1391	0,04 [-0,012; 0,093] 0,1300
Dyspnoe (PT)	27 (9 %)	32 (13 %)	0,64 [0,387; 1,050] 0,0772	0,60 [0,346; 1,051] 0,0743	-0,05 [-0,103; 0,005] 0,0778
Epistaxis (PT)	6 (2 %)	22 (9 %)	0,21 [0,084; 0,533] 0,0010	0,20 [0,080; 0,510] 0,0007	-0,07 [-0,113; -0,032] 0,0004
Pneumonitis (PT)	26 (9 %)	3 (1 %)	5,58 [1,827; 17,038] 0,0025	5,92 [1,809; 19,361] 0,0033	0,07 [0,032; 0,103] 0,0002
Erkrankungen des Gastrointestina- ltrakts (SOC)	228 (77 %)	164 (69 %)	1,08 [0,970; 1,200] 0,1610	1,33 [0,897; 1,968] 0,1569	0,05 [-0,021; 0,131] 0,1583
Bauch aufgetrieben (PT)	19 (6 %)	16 (7 %)	0,88 [0,476; 1,643] 0,6977	0,88 [0,440; 1,742] 0,7053	-0,01 [-0,052; 0,035] 0,7069
Abdominalschm- erz (PT)	96 (32 %)	38 (16 %)	1,96 [1,399; 2,734] 0,0001	2,42 [1,573; 3,715] 0,0001	0,16 [0,084; 0,227] < 0,0001
Schmerzen Oberbauch (PT)	19 (6 %)	15 (6 %)	0,94 [0,483; 1,815] 0,8443	0,93 [0,456; 1,902] 0,8448	-0,00 [-0,046; 0,038] 0,8453

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	297	239	RR	OR	ARR
Aszites (PT)	13 (4 %)	13 (5 %)	0,79 [0,367; 1,703] 0,5479	0,78 [0,354; 1,734] 0,5470	-0,01 [-0,049; 0,026] 0,5506
Obstipation (PT)	82 (28 %)	50 (21 %)	1,29 [0,951; 1,746] 0,1018	1,41 [0,934; 2,120] 0,1021	0,06 [-0,011; 0,135] 0,0981
Diarrhö (PT)	106 (36 %)	43 (18 %)	1,81 [1,319; 2,498] 0,0003	2,25 [1,483; 3,421] 0,0001	0,15 [0,075; 0,222] 0,0001
Dyspepsie (PT)	19 (6 %)	5 (2 %)	2,54 [0,895; 7,231] 0,0799	2,66 [0,932; 7,616] 0,0674	0,03 [0,000; 0,064] 0,0467
Gastroösophage ale Refluxerkrankun g (PT)	20 (7 %)	8 (3 %)	1,82 [0,813; 4,072] 0,1456	1,88 [0,803; 4,419] 0,1453	0,03 [-0,008; 0,065] 0,1264
Darmobstruktion (PT)	14 (5 %)	8 (3 %)	1,31 [0,532; 3,204] 0,5606	1,32 [0,528; 3,303] 0,5517	0,01 [-0,023; 0,043] 0,5454
Übelkeit (PT)	103 (35 %)	76 (32 %)	0,97 [0,764; 1,242] 0,8318	0,96 [0,654; 1,407] 0,8307	-0,01 [-0,086; 0,069] 0,8307
Dünndarmobstru ktion (PT)	4 (1 %)	12 (5 %)	0,30 [0,102; 0,859] 0,0251	0,28 [0,092; 0,864] 0,0267	-0,04 [-0,067; -0,005] 0,0249
Stomatitis (PT)	12 (4 %)	32 (13 %)	0,28 [0,149; 0,521] 0,0001	0,25 [0,124; 0,495] 0,0001	-0,10 [-0,153; -0,053] 0,0001
Erbrechen (PT)	65 (22 %)	42 (18 %)	1,19 [0,824; 1,707] 0,3576	1,23 [0,795; 1,918] 0,3481	0,03 [-0,035; 0,100] 0,3452
Leber- und Gallenerkrank ungen (SOC)	19 (6 %)	3 (1 %)	5,32 [1,519; 18,654] 0,0090	5,56 [1,592; 19,420] 0,0072	0,05 [0,020; 0,083] 0,0014
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewe bes (SOC)	52 (18 %)	94 (39 %)	0,42 [0,314; 0,565] < 0,0001	0,29 [0,194; 0,442] < 0,0001	-0,23 [-0,309; -0,158] < 0,0001

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	297	239	RR	OR	ARR
Alopezie (PT)	7 (2 %)	33 (14 %)	0,15 [0,065; 0,362] < 0,0001	0,13 [0,054; 0,316] < 0,0001	-0,12 [-0,163; -0,070] < 0,0001
Trockene Haut (PT)	2 (1 %)	18 (8 %)	0,10 [0,025; 0,402] 0,0012	0,09 [0,021; 0,384] 0,0012	-0,07 [-0,103; -0,033] 0,0001
Nagelerkrankun- gen (PT)	2 (1 %)	12 (5 %)	0,15 [0,036; 0,653] 0,0112	0,15 [0,034; 0,643] 0,0109	-0,04 [-0,072; -0,012] 0,0053
Palmar-plantares Erythrodyssäthe- sie-Syndrom (PT)	2 (1 %)	17 (7 %)	0,07 [0,016; 0,320] 0,0005	0,06 [0,012; 0,301] 0,0006	-0,07 [-0,107; -0,037] < 0,0001
Pruritus (PT)	11 (4 %)	8 (3 %)	1,05 [0,432; 2,552] 0,9136	1,05 [0,415; 2,671] 0,9147	0,00 [-0,030; 0,034] 0,9144
Ausschlag (PT)	11 (4 %)	13 (5 %)	0,61 [0,279; 1,354] 0,2273	0,59 [0,253; 1,388] 0,2281	-0,02 [-0,058; 0,014] 0,2354
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen (SOC)	115 (39 %)	64 (27 %)	1,35 [1,049; 1,745] 0,0201	1,57 [1,079; 2,291] 0,0185	0,10 [0,017; 0,177] 0,0170
Arthralgie (PT)	45 (15 %)	13 (5 %)	2,82 [1,551; 5,116] 0,0007	3,20 [1,662; 6,157] 0,0005	0,10 [0,048; 0,149] 0,0001
Rückenschmerze- n (PT)	30 (10 %)	20 (8 %)	1,16 [0,671; 2,019] 0,5901	1,18 [0,649; 2,137] 0,5903	0,01 [-0,036; 0,064] 0,5873
Muskelspasmen (PT)	13 (4 %)	12 (5 %)	0,82 [0,386; 1,757] 0,6150	0,82 [0,365; 1,826] 0,6205	-0,01 [-0,046; 0,028] 0,6233
Myalgie (PT)	29 (10 %)	9 (4 %)	2,41 [1,172; 4,964] 0,0168	2,56 [1,184; 5,529] 0,0168	0,06 [0,013; 0,098] 0,0097
Schmerz in einer Extremität (PT)	21 (7 %)	13 (5 %)	1,21 [0,606; 2,434] 0,5833	1,23 [0,593; 2,545] 0,5801	0,01 [-0,029; 0,053] 0,5758

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	297	239	RR	OR	ARR
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	30 (10 %)	13 (5 %)	1,86 [0,962; 3,608] 0,0649	1,96 [0,980; 3,931] 0,0570	0,05 [0,001; 0,090] 0,0473
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	16 (5 %)	18 (8 %)	0,68 [0,355; 1,320] 0,2576	0,66 [0,325; 1,353] 0,2586	-0,02 [-0,067; 0,018] 0,2636
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort (SOC)	178 (60 %)	138 (58 %)	1,00 [0,867; 1,152] 0,9936	1,00 [0,699; 1,427] 0,9936	-0,00 [-0,084; 0,083] 0,9936
Asthenie (PT)	60 (20 %)	43 (18 %)	1,10 [0,771; 1,567] 0,6012	1,13 [0,722; 1,757] 0,6006	0,02 [-0,049; 0,085] 0,5992
Ermüdung (PT)	95 (32 %)	64 (27 %)	1,14 [0,869; 1,482] 0,3518	1,20 [0,818; 1,757] 0,3534	0,04 [-0,041; 0,115] 0,3514
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT)	10 (3 %)	5 (2 %)	1,56 [0,536; 4,546] 0,4145	1,59 [0,526; 4,779] 0,4124	0,01 [-0,016; 0,040] 0,3984
Ödem peripher (PT)	14 (5 %)	20 (8 %)	0,58 [0,299; 1,122] 0,1057	0,55 [0,272; 1,131] 0,1050	-0,04 [-0,078; 0,008] 0,1098
Fieber (PT)	27 (9 %)	14 (6 %)	1,36 [0,705; 2,626] 0,3590	1,39 [0,697; 2,792] 0,3473	0,02 [-0,022; 0,065] 0,3384
Untersuchunge n (SOC)	94 (32 %)	51 (21 %)	1,48 [1,087; 2,017] 0,0129	1,68 [1,127; 2,505] 0,0108	0,10 [0,025; 0,176] 0,0090
Alaninaminotran sferase erhöht (PT)	33 (11 %)	10 (4 %)	2,56 [1,256; 5,234] 0,0097	2,72 [1,295; 5,699] 0,0082	0,06 [0,021; 0,109] 0,0041
Aspartataminotr ansferase erhöht (PT)	39 (13 %)	10 (4 %)	3,04 [1,524; 6,084] 0,0016	3,27 [1,595; 6,723] 0,0012	0,09 [0,039; 0,133] 0,0003

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	297	239			
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	17 (6 %)	4 (2 %)	3,39 [1,075; 10,673] 0,0373	3,44 [1,124; 10,523] 0,0304	0,04 [0,007; 0,069] 0,0162
Gamma- Glutamyltransfer ase erhöht (PT)	10 (3 %)	2 (1 %)	4,20 [0,883; 19,961] 0,0713	4,37 [0,911; 20,994] 0,0652	0,03 [0,002; 0,049] 0,0346
Gewicht erniedrigt (PT)	24 (8 %)	9 (4 %)	2,12 [1,018; 4,427] 0,0448	2,22 [1,010; 4,886] 0,0472	0,04 [0,003; 0,084] 0,0345
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatione n (SOC)	43 (14 %)	23 (10 %)	1,42 [0,869; 2,332] 0,1603	1,49 [0,861; 2,592] 0,1539	0,04 [-0,014; 0,096] 0,1453
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	12 (4 %)	9 (4 %)	1,00 [0,391; 2,536] 0,9937	1,00 [0,394; 2,516] 0,9935	-0,00 [-0,032; 0,032] 0,9935
<p><i>Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population</i></p> <p><i>Datenschmitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</i></p> <p><i>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</i></p> <p><i>RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.</i></p> <p><i>Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</i></p>					

1.3.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.3.2.1 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	106 (36 %) 44,14 [28,857; NA] (Wochen)	67 (28 %) 35,43 [22,429; NA] (Wochen)	0,90 [0,654; 1,243] 0,5291
Harnwegsinfektion (PT)	29 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (7 %) NA [56,429; NA] (Wochen)	0,84 [0,452; 1,562] 0,5843
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	74 (25 %) NA [61,143; NA] (Wochen)	119 (50 %) 9,00 [6,571; 16,143] (Wochen)	0,28 [0,209; 0,387] < 0,0001
Anämie (PT)	34 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	78 (33 %) 46,86 [18,857; NA] (Wochen)	0,24 [0,155; 0,356] < 0,0001
Leukopenie (PT)	6 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,19 [0,073; 0,512] 0,0004
Neutropenie (PT)	32 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	70 (29 %) NA [31,143; NA] (Wochen)	0,24 [0,152; 0,367] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	29 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	35 (15 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,45 [0,269; 0,754] 0,0023
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	112 (38 %) 73,14 [33,143; NA] (Wochen)	87 (36 %) 26,29 [18,143; 40,857] (Wochen)	0,85 [0,634; 1,130] 0,2592

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Appetit vermindert (PT)	59 (20 %) NA [NA; NA] (Wochen)	35 (15 %) NA [44,429; NA] (Wochen)	1,16 [0,756; 1,780] 0,4949
Dehydratation (PT)	13 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6,86 [0,886; 53,182] 0,0166
Hyperglykämie (PT)	10 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (3 %) NA [48,286; NA] (Wochen)	0,55 [0,209; 1,471] 0,2416
Hypalbuminämie (PT)	15 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,02 [0,413; 2,498] 0,9737
Hypokaliämie (PT)	19 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,72 [0,357; 1,456] 0,3640
Hypomagnesiämie (PT)	20 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	22 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,51 [0,267; 0,958] 0,0360
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	42 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	28 (12 %) 65,71 [65,714; NA] (Wochen)	0,78 [0,477; 1,291] 0,3428
Angst (PT)	9 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [65,714; NA] (Wochen)	0,40 [0,158; 1,011] 0,0547
Schlaflosigkeit (PT)	21 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,81 [0,401; 1,650] 0,5699
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	170 (57 %) 8,00 [6,286; 10,429] (Wochen)	85 (36 %) 24,29 [14,143; NA] (Wochen)	1,54 [1,183; 2,015] 0,0011

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Schwindelgefühl (PT)	17 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,99 [0,422; 2,341] 0,9883
Dysgeusie (PT)	19 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,15 [0,537; 2,470] 0,7147
Kopfschmerzen (PT)	59 (20 %) NA [68,286; NA] (Wochen)	26 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,41 [0,867; 2,278] 0,1601
Periphere Neuropathie (PT)	67 (23 %) NA [NA; NA] (Wochen)	33 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,37 [0,894; 2,096] 0,1432
Parästhesie (PT)	16 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4,76 [1,076; 21,058] 0,0141
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	31 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,06 [0,577; 1,959] 0,8445
Augenerkrankungen (SOC)	175 (59 %) 9,14 [8,143; 12,143] (Wochen)	24 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6,70 [4,344; 10,325] < 0,0001
Katarakt (PT)	49 (16 %) 85,14 [52,143; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10,54 [2,528; 43,977] < 0,0001
Trockenes Auge (PT)	91 (31 %) 68,57 [30,429; NA] (Wochen)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11,03 [4,797; 25,350] < 0,0001
Augenschmerzen (PT)	32 (11 %) 111,14 [111,143; NA] (Wochen)	1 (0,4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	19,72 [2,669; 145,713] < 0,0001

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Keratitis (PT)	13 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Keratopathie (PT)	93 (31 %) 51,00 [34,429; NA] (Wochen)	1 (0,4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	67,01 [9,315; 481,992] < 0,0001
Photophobie (PT)	56 (19 %) 102,00 [71,286; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17,03 [4,126; 70,267] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	129 (43 %) 23,86 [15,286; 32,286] (Wochen)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	16,99 [7,467; 38,659] < 0,0001
Sehschärfe vermindert (PT)	49 (16 %) NA [62,143; NA] (Wochen)	1 (0,4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	24,74 [3,388; 180,677] < 0,0001
Mouches volantes (PT)	15 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3,48 [0,772; 15,665] 0,0632
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	12 (4 %) NA [87,000; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,76 [0,307; 1,896] 0,5622
Herzerkrankungen (SOC)	13 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,55 [0,259; 1,180] 0,1254
Gefäßerkrankungen (SOC)	42 (14 %) NA [79,286; NA] (Wochen)	24 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,10 [0,654; 1,838] 0,7264
Hypertonie (PT)	15 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,96 [0,418; 2,196] 0,9191

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	102 (34 %) 40,14 [34,286; 49,143] (Wochen)	71 (30 %) 37,14 [26,714; NA] (Wochen)	0,75 [0,547; 1,031] 0,0789
Husten (PT)	41 (14 %) 130,14 [NA; NA] (Wochen)	20 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,77 [0,424; 1,383] 0,3815
Dyspnoe (PT)	27 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	32 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,38 [0,214; 0,672] 0,0007
Epistaxis (PT)	6 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	22 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,16 [0,065; 0,417] < 0,0001
Pneumonitis (PT)	26 (9 %) NA [84,143; NA] (Wochen)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3,30 [0,966; 11,299] 0,0297
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	228 (77 %) 1,29 [0,857; 3,000] (Wochen)	164 (69 %) 3,86 [2,286; 4,571] (Wochen)	1,03 [0,833; 1,263] 0,8093
Bauch aufgetrieben (PT)	19 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	16 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,69 [0,345; 1,368] 0,2878
Abdominalschmerz (PT)	96 (32 %) 127,86 [NA; NA] (Wochen)	38 (16 %) NA [43,571; NA] (Wochen)	1,74 [1,185; 2,561] 0,0036
Schmerzen Oberbauch (PT)	19 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,69 [0,340; 1,381] 0,2952
Aszites (PT)	13 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,58 [0,260; 1,295] 0,1843

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Obstipation (PT)	82 (28 %) NA [NA; NA] (Wochen)	50 (21 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,12 [0,782; 1,617] 0,5257
Diarrhö (PT)	106 (36 %) NA [61,571; NA] (Wochen)	43 (18 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,77 [1,229; 2,540] 0,0015
Dyspepsie (PT)	19 (6 %) 98,71 [85,000; NA] (Wochen)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,24 [0,803; 6,267] 0,1030
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	20 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,37 [0,585; 3,201] 0,4614
Darmobstruktion (PT)	14 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,86 [0,344; 2,133] 0,7414
Übelkeit (PT)	103 (35 %) NA [68,571; NA] (Wochen)	76 (32 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,90 [0,665; 1,226] 0,5153
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,19 [0,059; 0,587] 0,0017
Stomatitis (PT)	12 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	32 (13 %) NA [51,571; NA] (Wochen)	0,18 [0,089; 0,354] < 0,0001
Erbrechen (PT)	65 (22 %) NA [NA; NA] (Wochen)	42 (18 %) NA [48,857; NA] (Wochen)	0,94 [0,627; 1,400] 0,7514
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	19 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3,55 [1,023; 12,323] 0,0237

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	52 (18 %) 134,14 [NA; NA] (Wochen)	94 (39 %) 16,43 [12,286; 24,143] (Wochen)	0,24 [0,167; 0,351] < 0,0001
Alopezie (PT)	7 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	33 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,13 [0,057; 0,302] < 0,0001
Trockene Haut (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,07 [0,016; 0,315] < 0,0001
Nagelerkrankungen (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,11 [0,023; 0,488] 0,0004
Palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,04 [0,010; 0,202] < 0,0001
Pruritus (PT)	11 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,81 [0,310; 2,101] 0,6617
Ausschlag (PT)	11 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,45 [0,197; 1,036] 0,0607
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	115 (39 %) 42,14 [24,714; 81,571] (Wochen)	64 (27 %) 44,57 [30,143; NA] (Wochen)	1,11 [0,805; 1,519] 0,5343
Arthralgie (PT)	45 (15 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,38 [1,238; 4,561] 0,0055
Rückenschmerzen (PT)	30 (10 %) NA [87,857; NA] (Wochen)	20 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,85 [0,472; 1,539] 0,5983

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Muskelspasmen (PT)	13 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,61 [0,268; 1,401] 0,2481
Myalgie (PT)	29 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,88 [0,875; 4,037] 0,0905
Schmerz in einer Extremität (PT)	21 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (5 %) NA [69,857; NA] (Wochen)	0,92 [0,449; 1,882] 0,8173
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	30 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,42 [0,724; 2,778] 0,3008
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	16 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,46 [0,225; 0,947] 0,0340
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	178 (60 %) 9,71 [5,000; 14,714] (Wochen)	138 (58 %) 8,14 [5,286; 10,286] (Wochen)	0,90 [0,715; 1,130] 0,3611
Asthenie (PT)	60 (20 %) NA [NA; NA] (Wochen)	43 (18 %) NA [48,571; NA] (Wochen)	0,93 [0,619; 1,392] 0,7194
Ermüdung (PT)	95 (32 %) NA [NA; NA] (Wochen)	64 (27 %) 74,71 [39,286; NA] (Wochen)	1,00 [0,722; 1,385] 0,9978
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT)	10 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	5 (2 %) NA [49,429; NA] (Wochen)	1,10 [0,361; 3,370] 0,8621
Ödem peripher (PT)	14 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	20 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,29 [0,131; 0,654] 0,0016

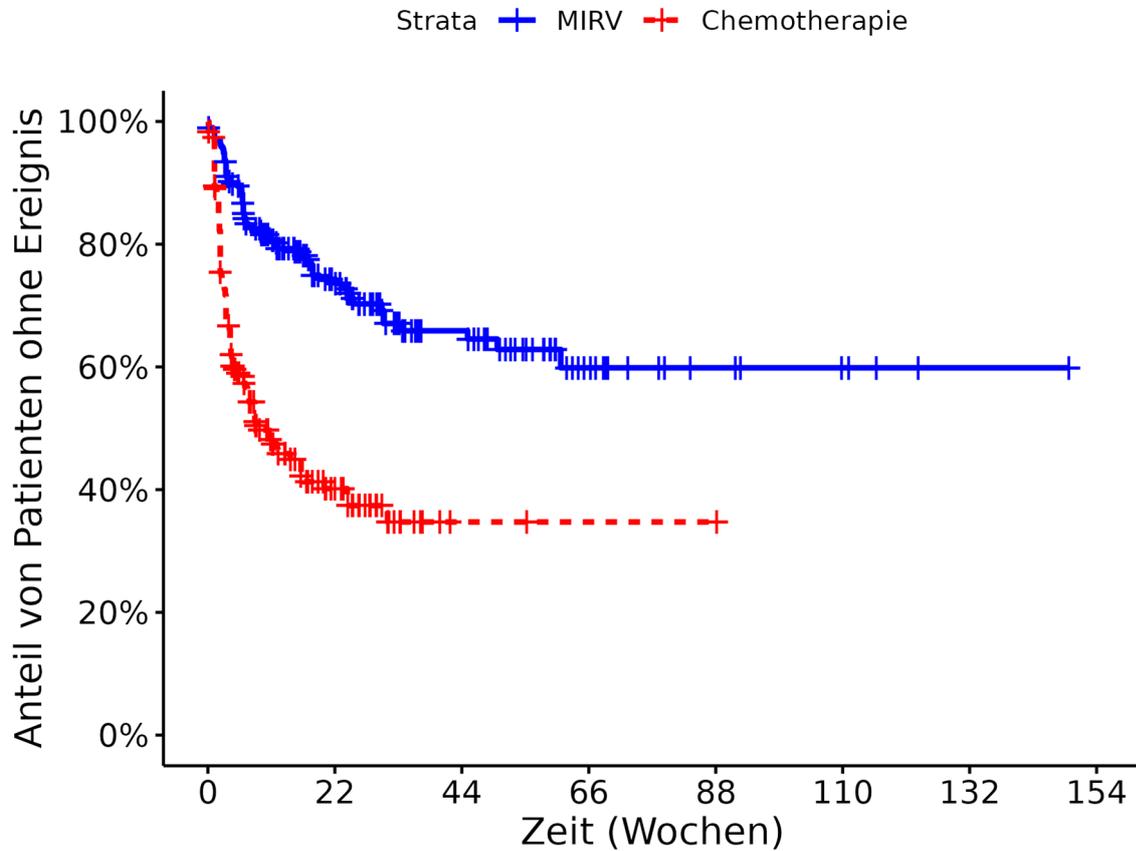
MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Fieber (PT)	27 (9 %) NA [102,714; NA] (Wochen)	14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,08 [0,556; 2,114] 0,8126
Untersuchungen (SOC)	94 (32 %) 60,71 [43,143; NA] (Wochen)	51 (21 %) NA [55,286; NA] (Wochen)	1,06 [0,745; 1,518] 0,7349
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	33 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [49,000; NA] (Wochen)	1,98 [0,963; 4,059] 0,0506
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	39 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,42 [1,198; 4,896] 0,0081
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	17 (6 %) NA [85,286; NA] (Wochen)	4 (2 %) NA [49,000; NA] (Wochen)	2,17 [0,711; 6,631] 0,1461
Gamma- Glutamyltransferase erhöht (PT)	10 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,97 [0,629; 14,032] 0,1297
Gewicht erniedrigt (PT)	24 (8 %) NA [86,857; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,49 [0,671; 3,305] 0,3173
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	43 (14 %) 86,71 [75,857; NA] (Wochen)	23 (10 %) NA [60,000; NA] (Wochen)	1,00 [0,580; 1,706] 0,9855
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	12 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,98 [0,406; 2,357] 0,9614
<i>Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population</i>			
<i>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</i>			
<i>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</i>			
<i>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</i>			

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
<p><i>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</i></p> <p><i>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</i></p>			

1.3.2.2 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gesamt SOC:

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by SOC 03

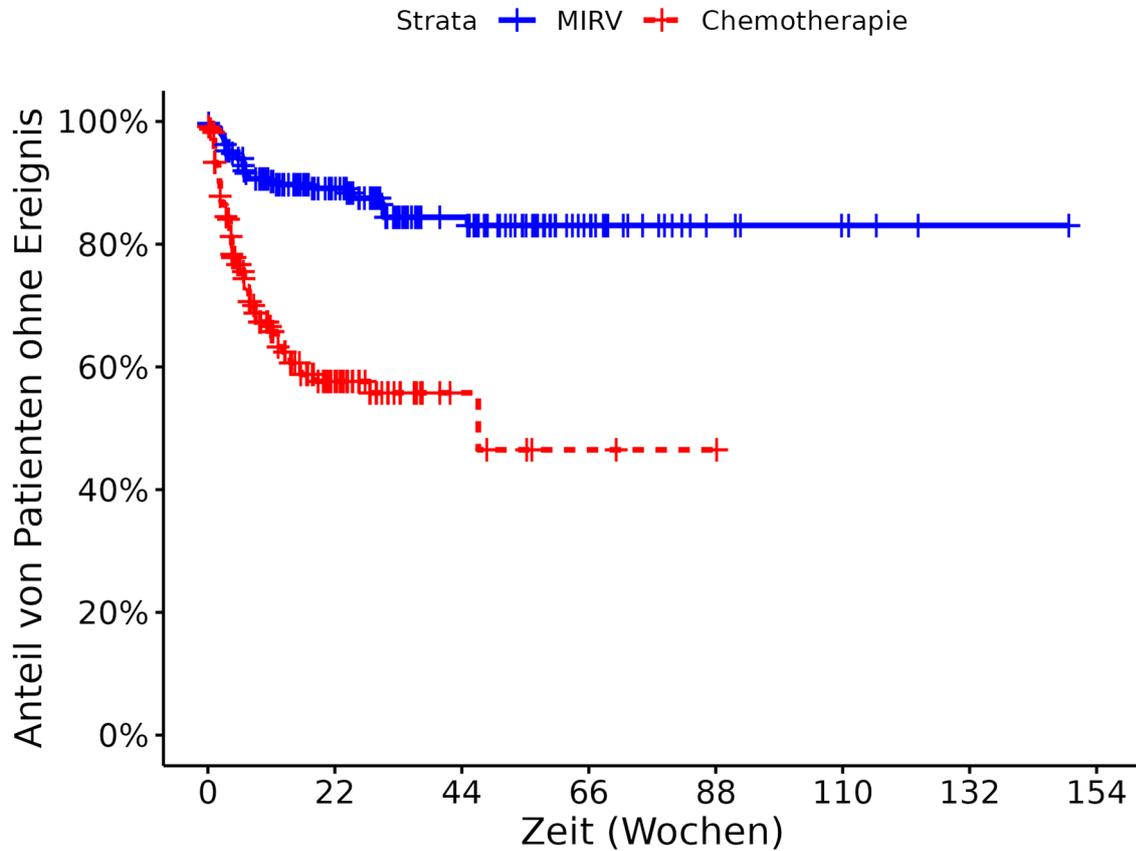


Patienten unter Risiko

MIRV	297	101	49	16	7	4	1	0
Chemotherapie	239	33	2	1	1	0	0	0

1.3.2.3 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Anae



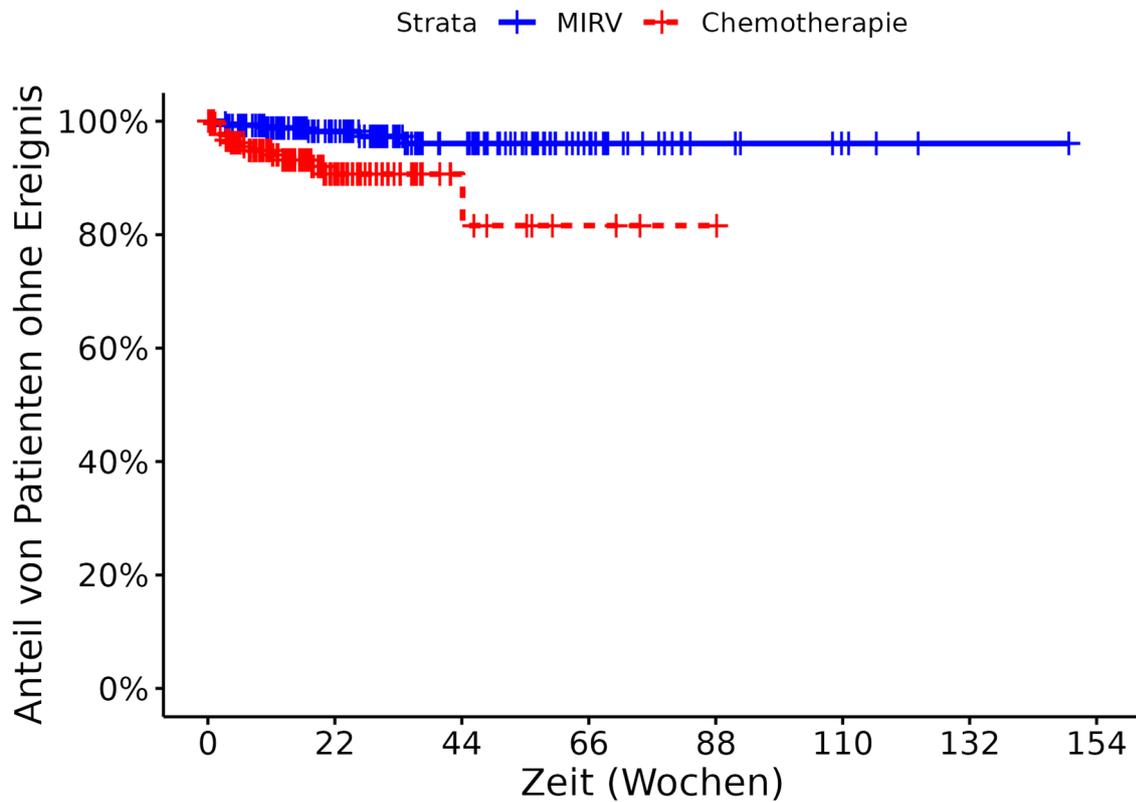
Patienten unter Risiko

MIRV	297	124	63	22	7	4	1	0
Chemotherapie	239	46	6	2	1	0	0	0

1.3.2.4 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Leukopenie:

**Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Leukopenia**



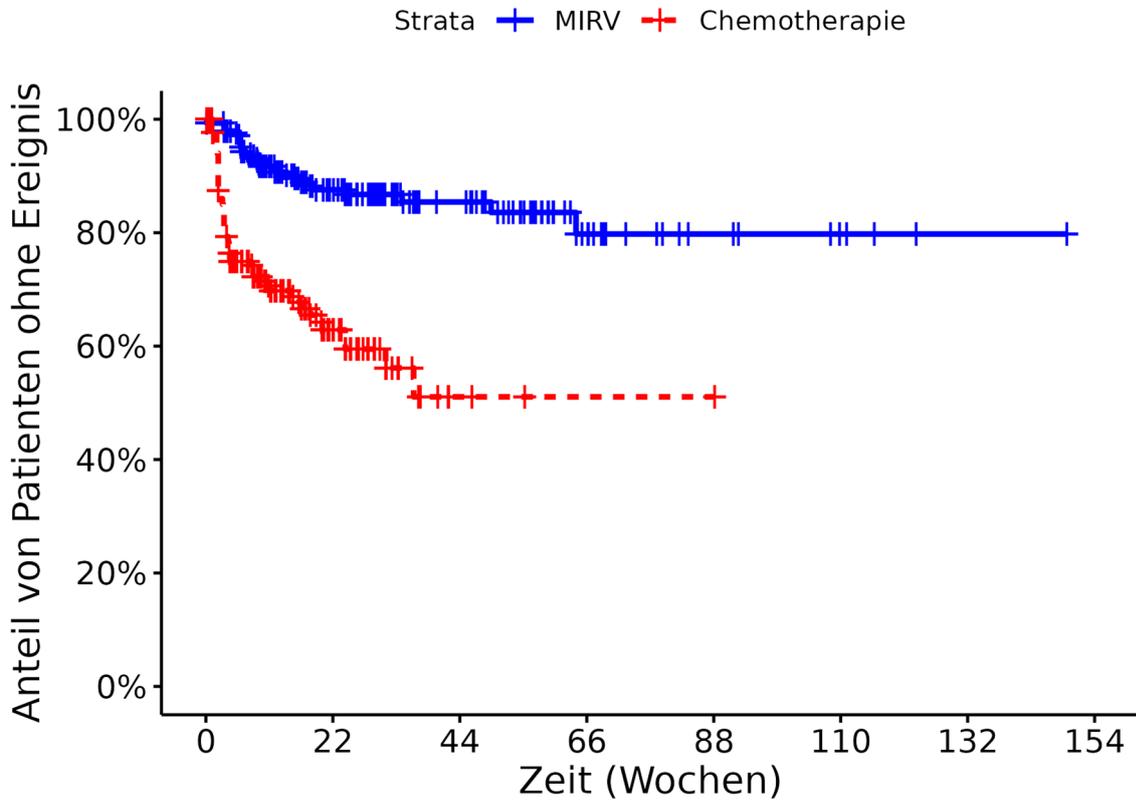
Patienten unter Risiko

MIRV	297	131	66	24	8	4	1	0
Chemotherapie	239	62	10	3	1	0	0	0

1.3.2.5 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Neutropenie:

**Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Neutropenia**



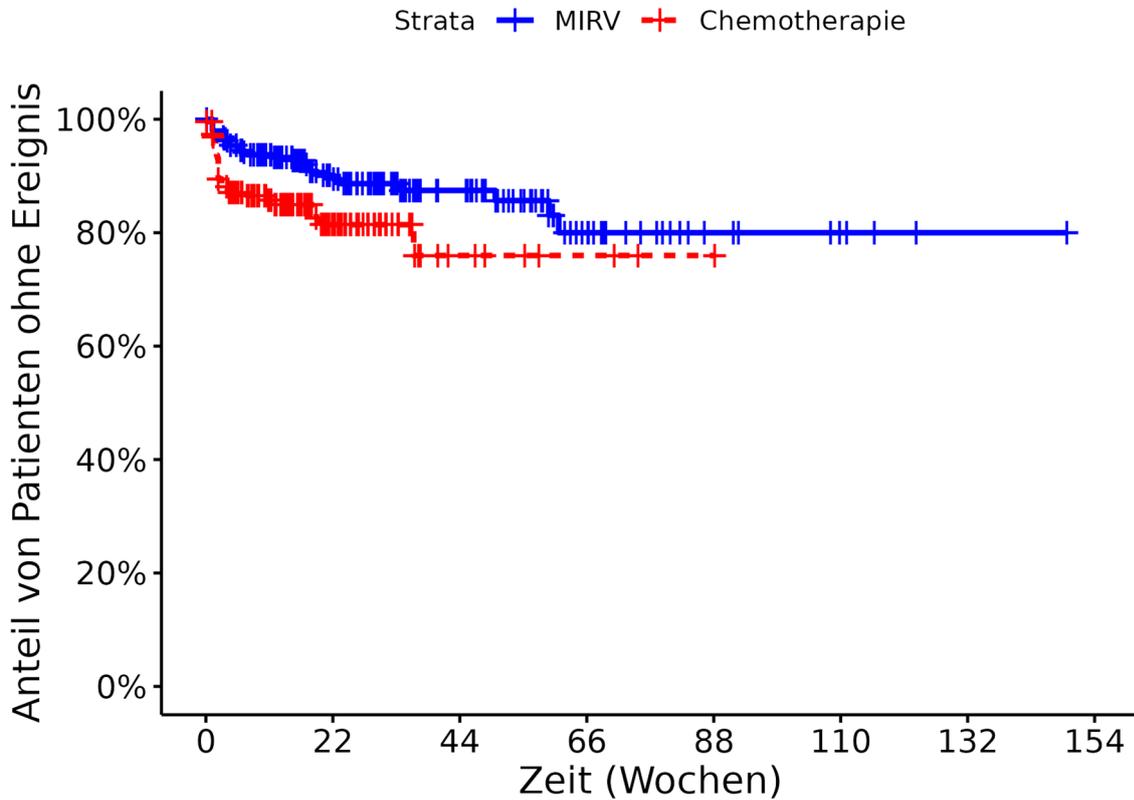
Patienten unter Risiko

MIRV	297	112	57	19	8	4	1	0
Chemotherapie	239	43	4	1	1	0	0	0

1.3.2.6 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Thrombozytopenie: Kaplan-Meier-Plot

**Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Thrombocytopenia**

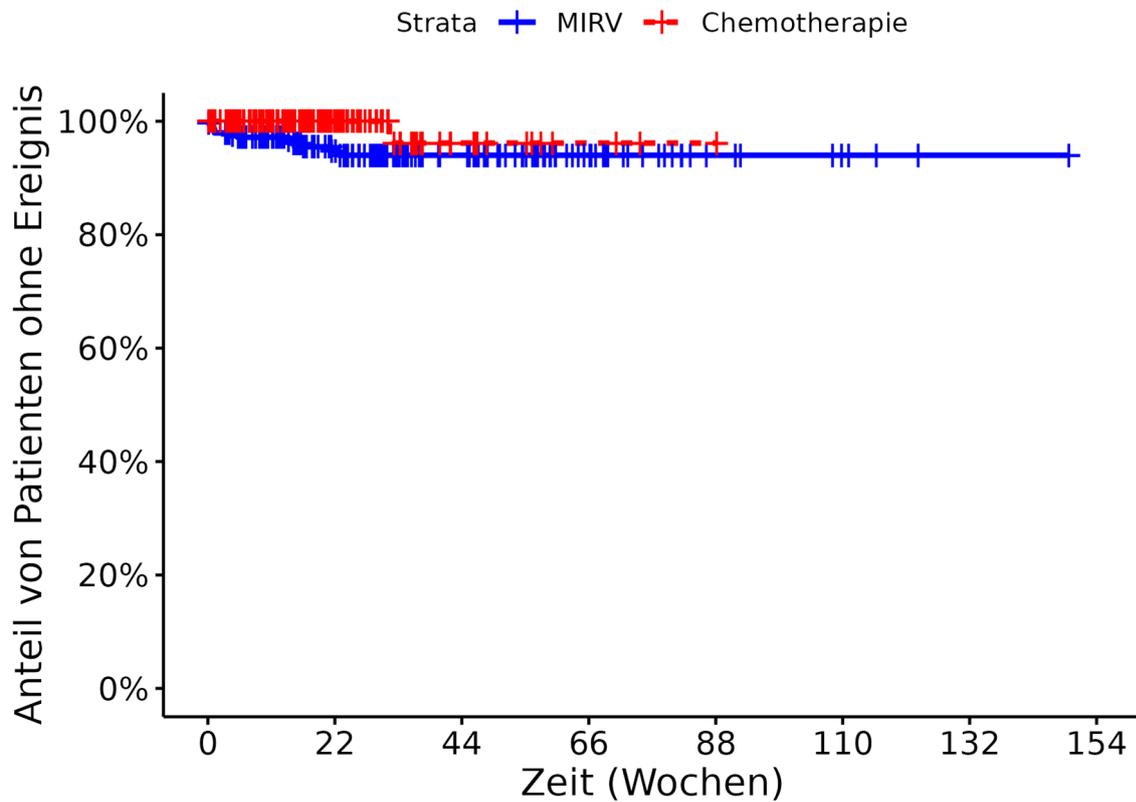


Patienten unter Risiko

MIRV	297	123	62	22	8	4	1	0
Chemotherapie	239	60	7	3	1	0	0	0

1.3.2.7 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Dehydratation: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Dehydration



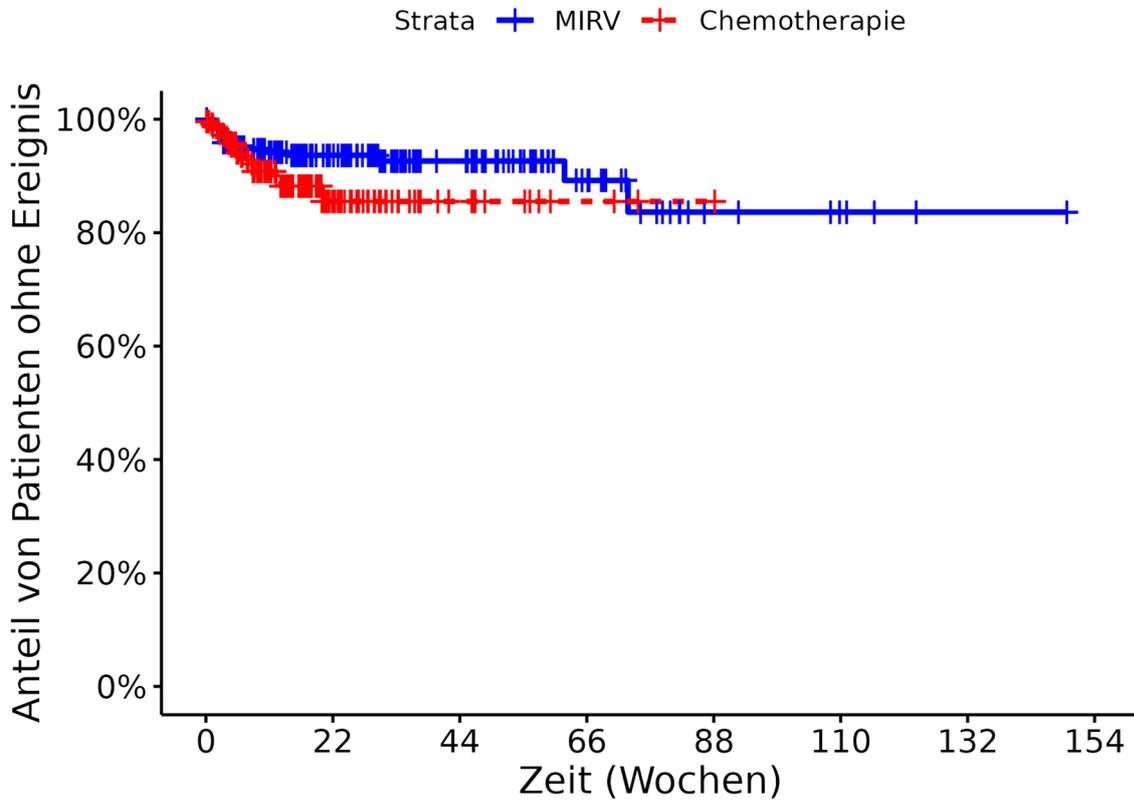
Patienten unter Risiko

MIRV	297	129	67	25	8	4	1	0
Chemotherapie	239	68	12	3	1	0	0	0

1.3.2.8 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Hypomagnesiämie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Hypomagnesaemia

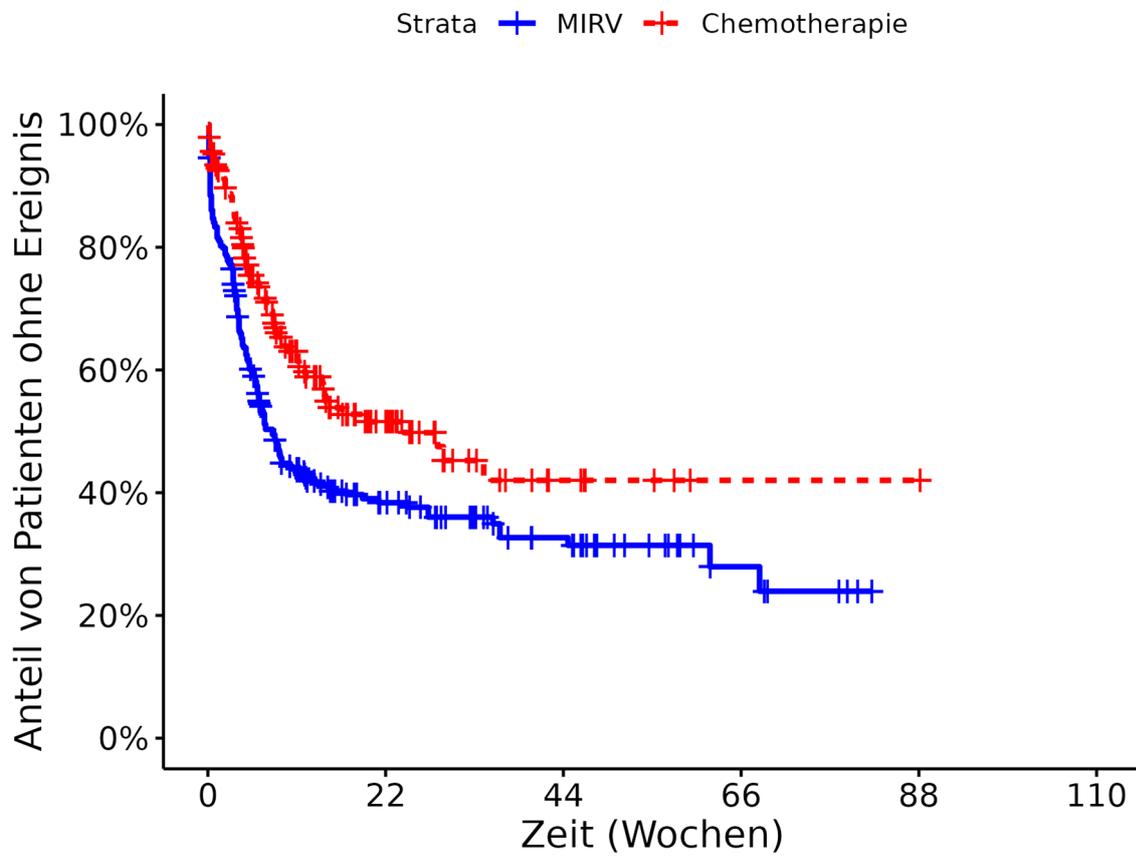


Patienten unter Risiko

MIRV	297	128	65	24	7	4	1	0
Chemotherapie	239	57	12	3	1	0	0	0

**1.3.2.9 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC:
Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by SOC 08

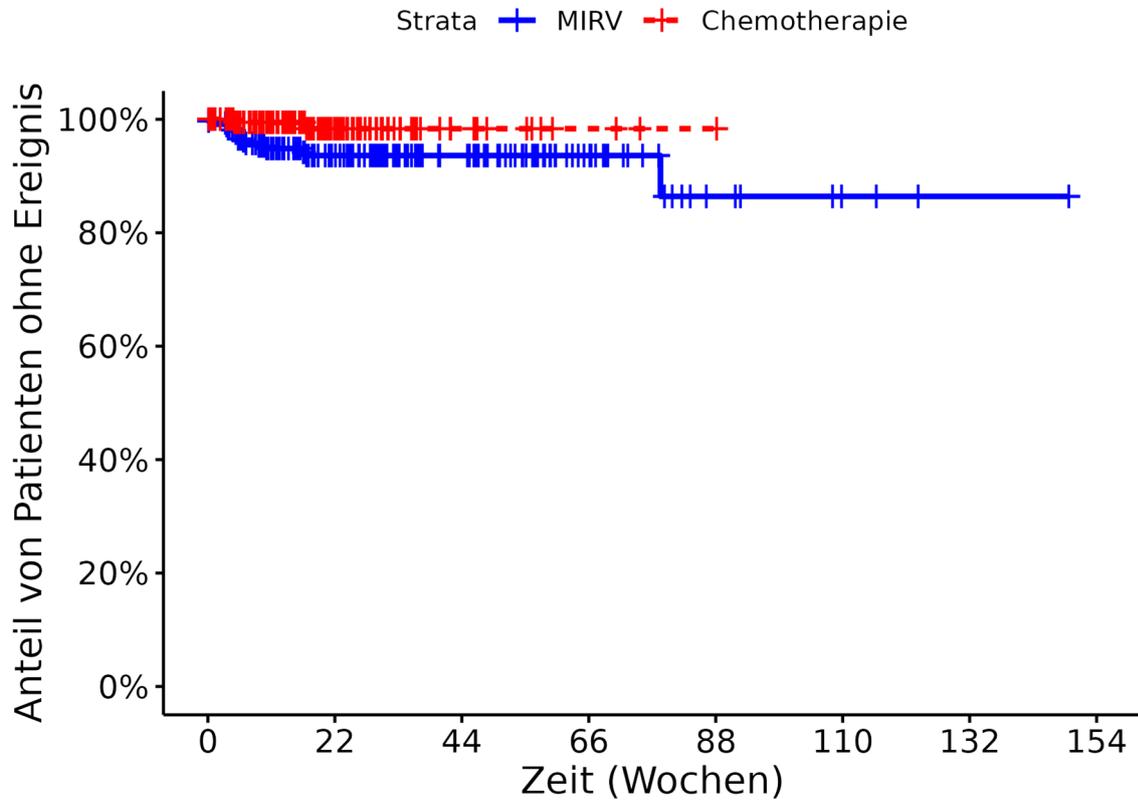


Patienten unter Risiko

MIRV	297	55	26	7	0	0
Chemotherapie	239	37	7	1	1	0

**1.3.2.10 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie:
Kaplan-Meier-Plot**

**Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Paraesthesia**

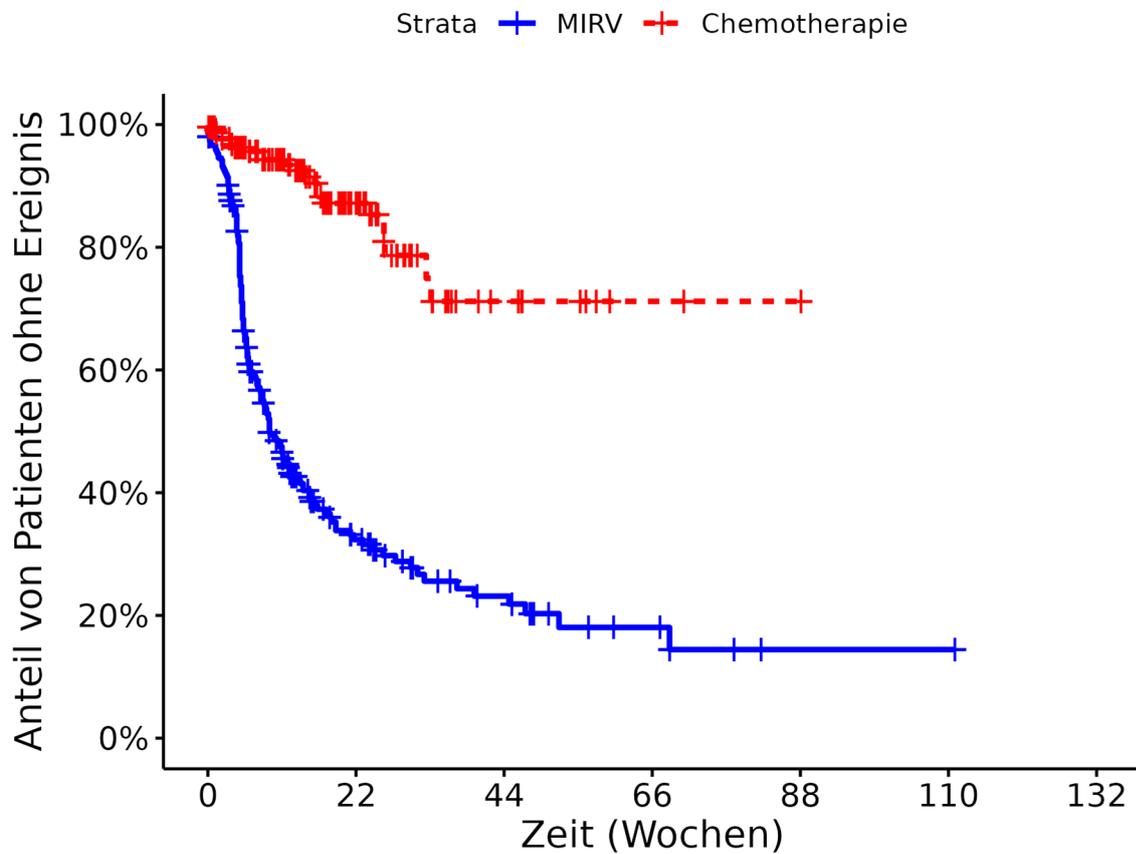


Patienten unter Risiko

MIRV	297	126	65	24	7	3	1	0
Chemotherapie	239	66	12	3	1	0	0	0

1.3.2.11 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by SOC 09

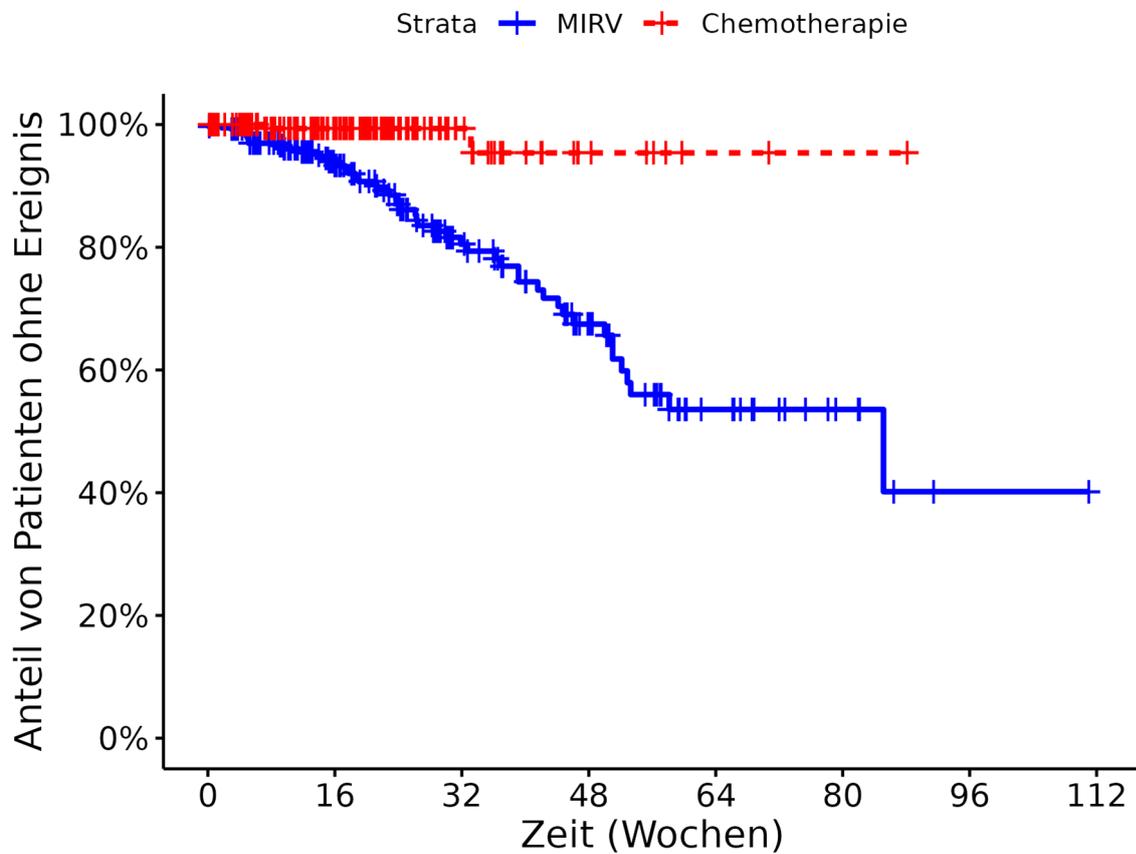


Patienten unter Risiko

MIRV	297	42	18	6	1	1	0
Chemotherapie	239	58	10	2	1	0	0

1.3.2.12 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Catal

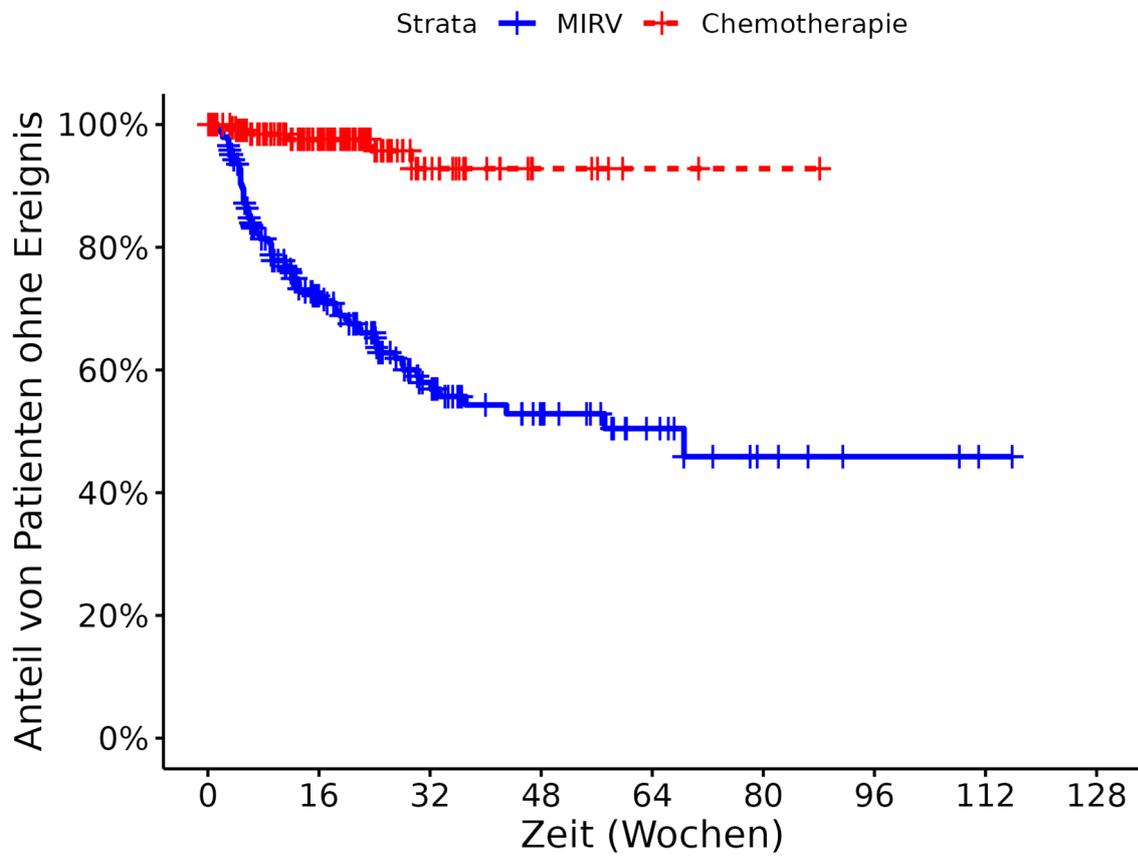


Patienten unter Risiko

MIRV	297	154	72	39	16	6	1	0
Chemotherapie	239	95	26	7	2	1	0	0

1.3.2.13 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Trockenes Auge: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Dry ε



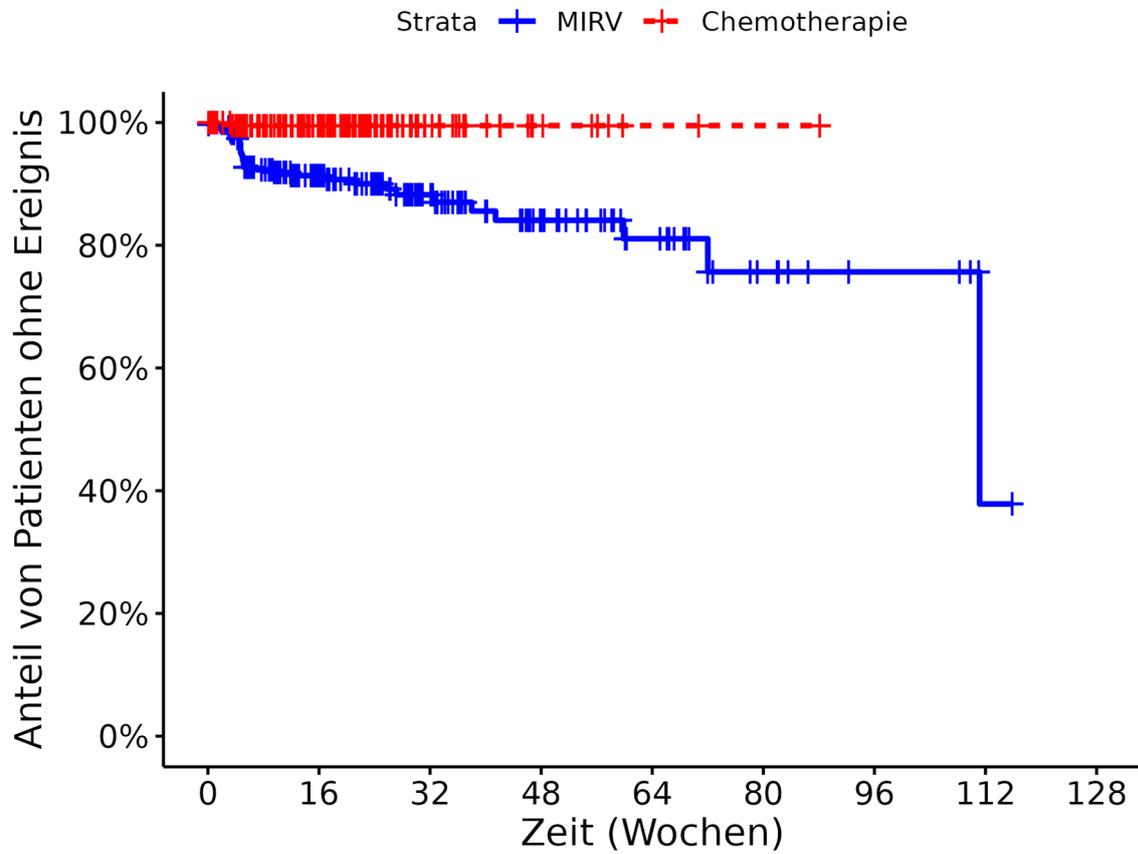
Patienten unter Risiko

MIRV	297	116	53	28	14	6	3	1	0
Chemotherapie	239	93	23	6	2	1	0	0	0

1.3.2.14 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Augenschmerzen:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Eye p

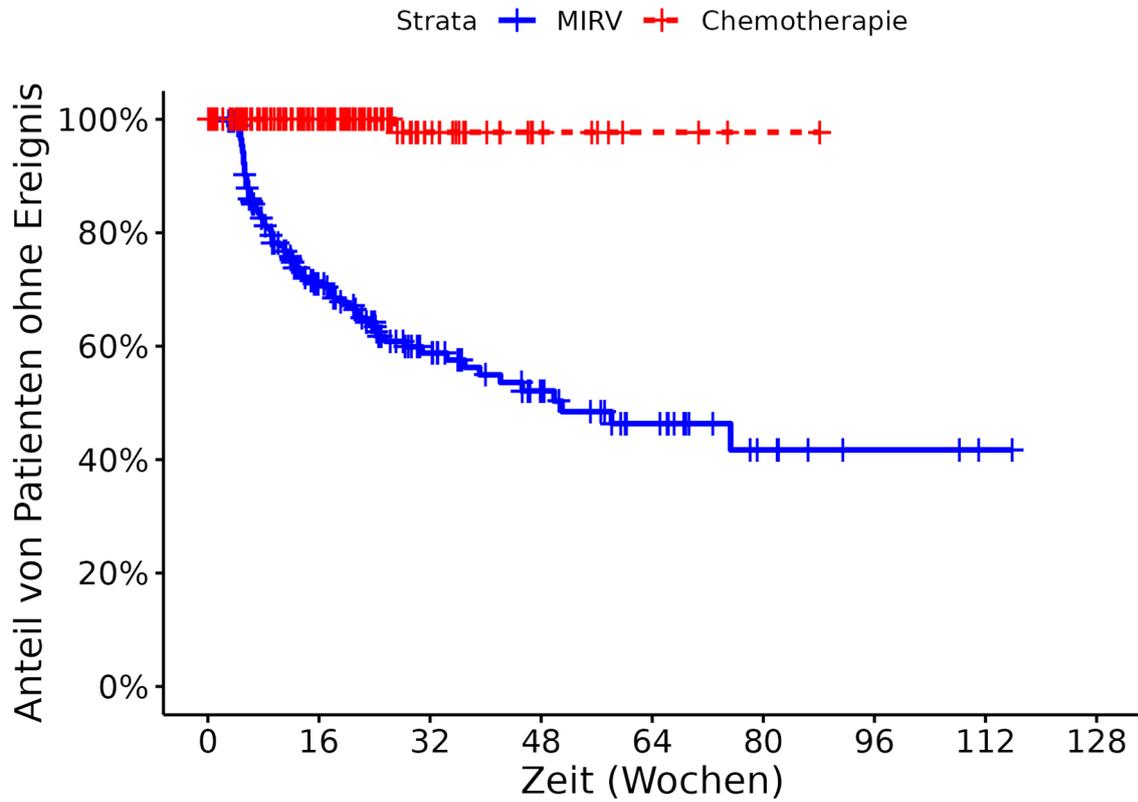


Patienten unter Risiko

MIRV	297	147	76	44	23	10	5	1	0
Chemotherapie	239	95	25	7	2	1	0	0	0

1.3.2.15 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratopathie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Keratopathy

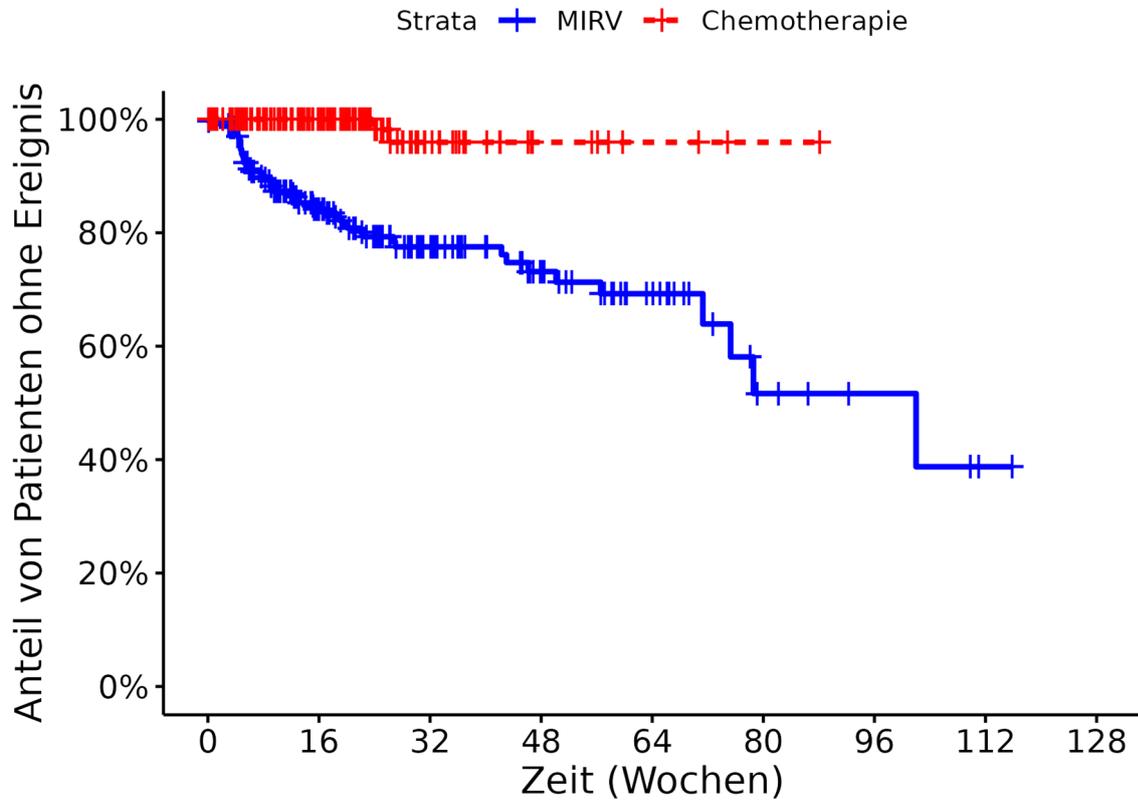


Patienten unter Risiko

MIRV	297	114	53	31	18	7	3	1	0
Chemotherapie	239	96	26	8	3	1	0	0	0

1.3.2.16 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Photophobie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Photophobia



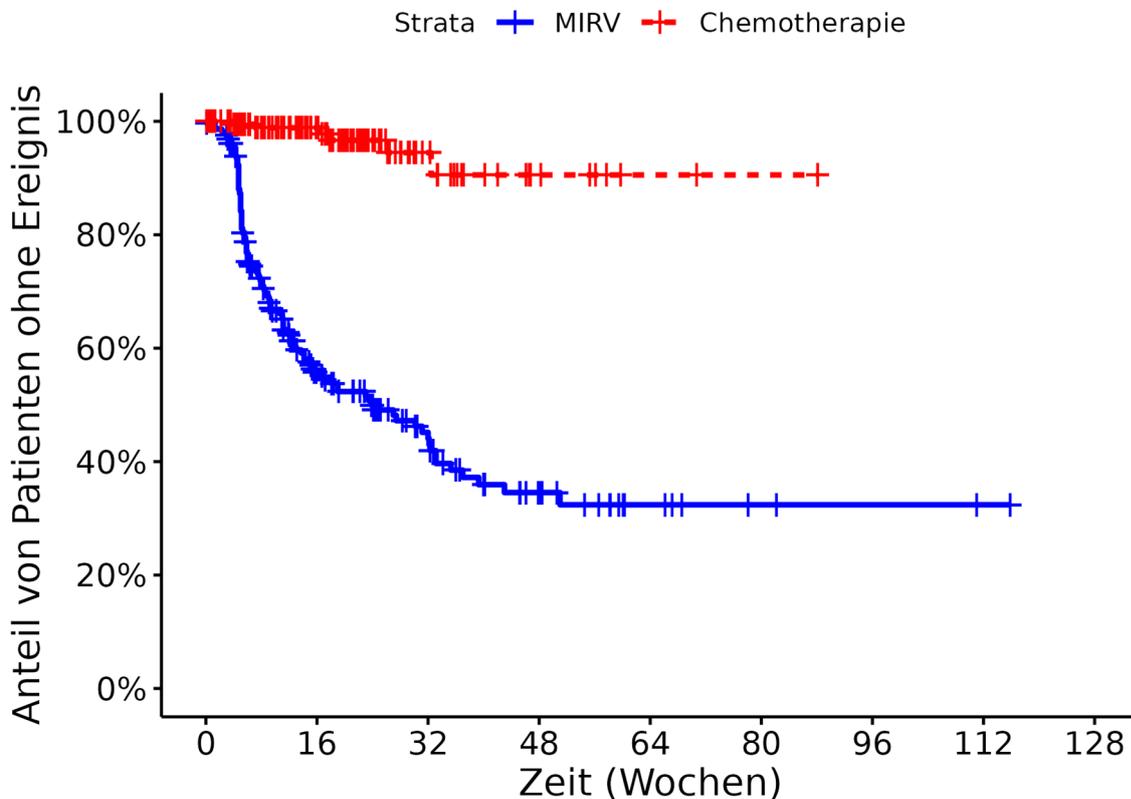
Patienten unter Risiko

MIRV	297	137	70	41	21	7	4	1	0
Chemotherapie	239	96	25	7	3	1	0	0	0

1.3.2.17 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Visio blurred



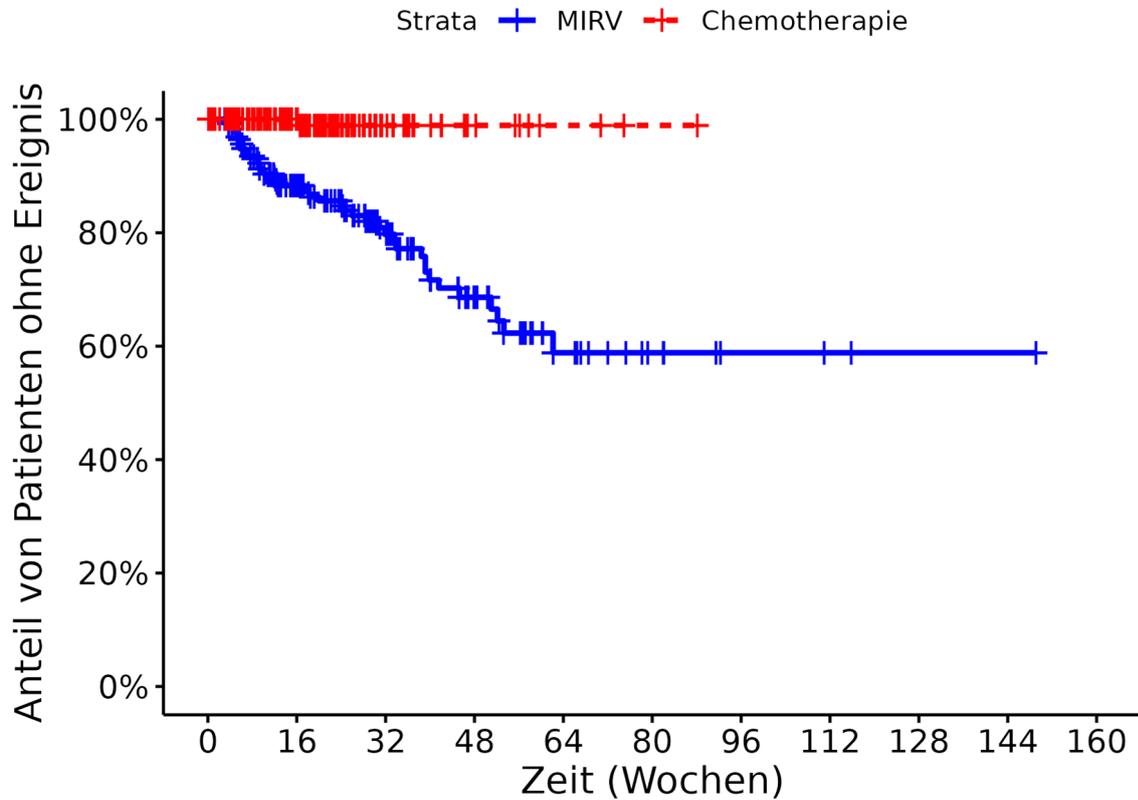
Patienten unter Risiko

MIRV	297	86	42	19	7	3	2	1	0
Chemotherapie	239	95	25	7	2	1	0	0	0

1.3.2.18 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Visual acuity reduced

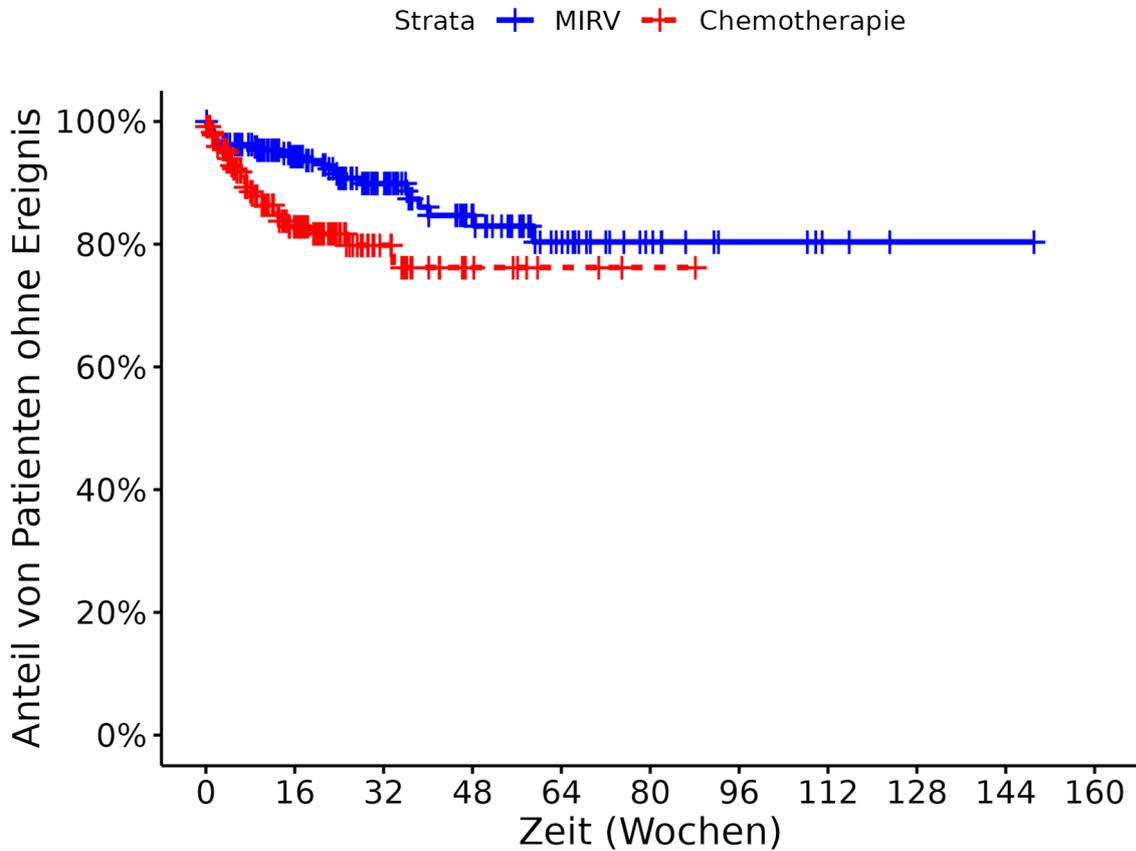


Patienten unter Risiko

MIRV	297	141	69	37	16	7	3	2	1	1	0
Chemotherapie	239	96	26	8	3	1	0	0	0	0	0

1.3.2.19 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Dysp

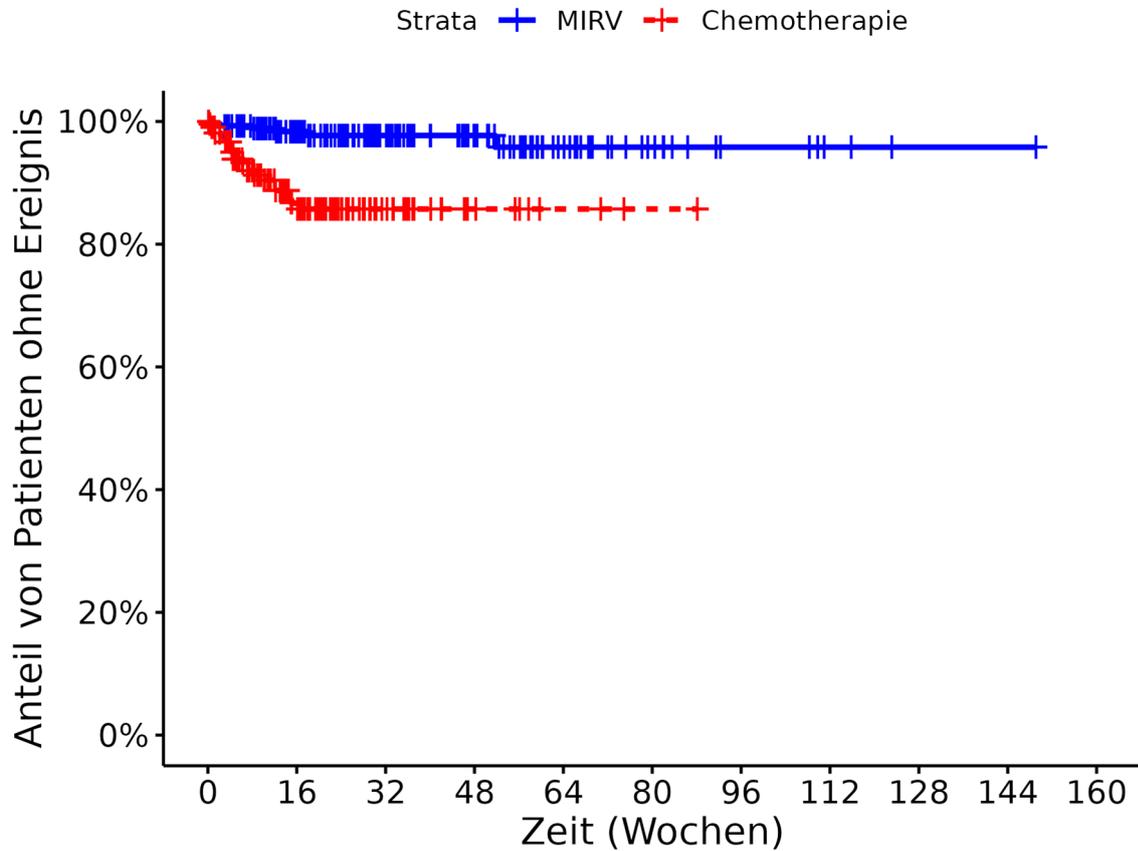


Patienten unter Risiko

MIRV	297	158	84	50	24	12	6	3	1	1	0
Chemotherapie	239	85	25	8	3	1	0	0	0	0	0

1.3.2.20 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Epist

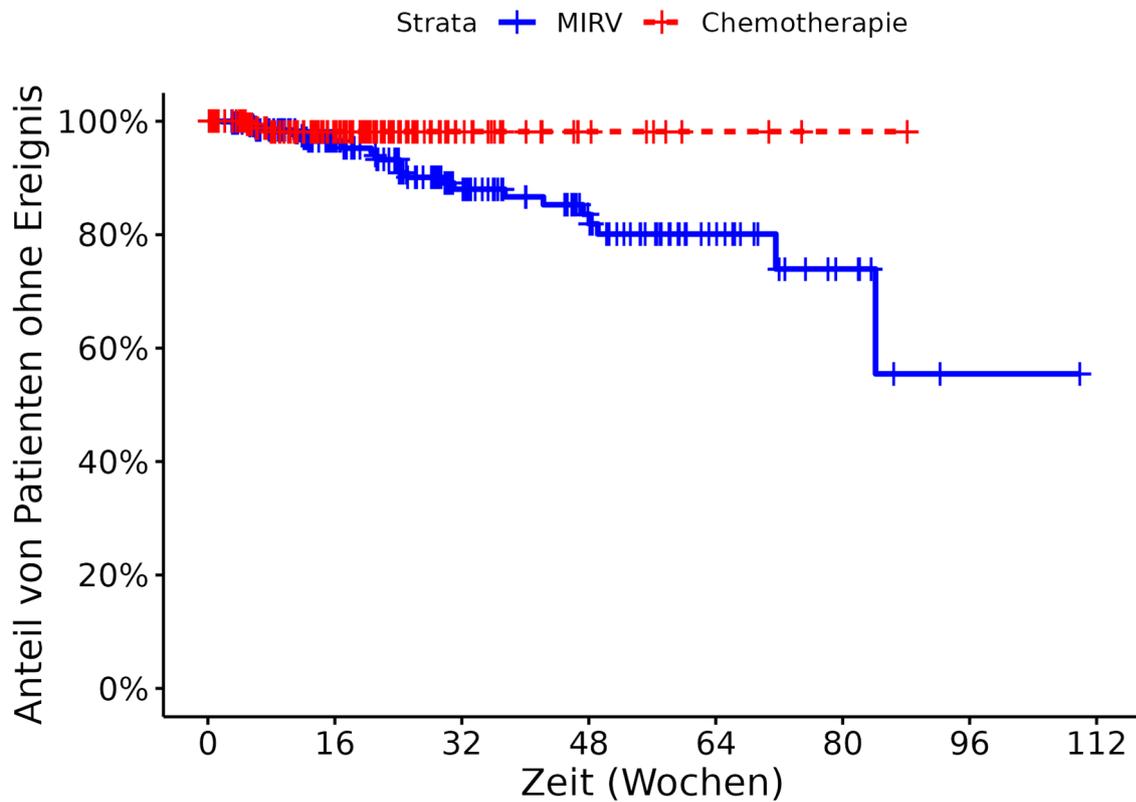


Patienten unter Risiko

MIRV	297	160	88	56	27	13	6	3	1	1	0
Chemotherapie	239	84	26	8	3	1	0	0	0	0	0

1.3.2.21 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Pneumonitis



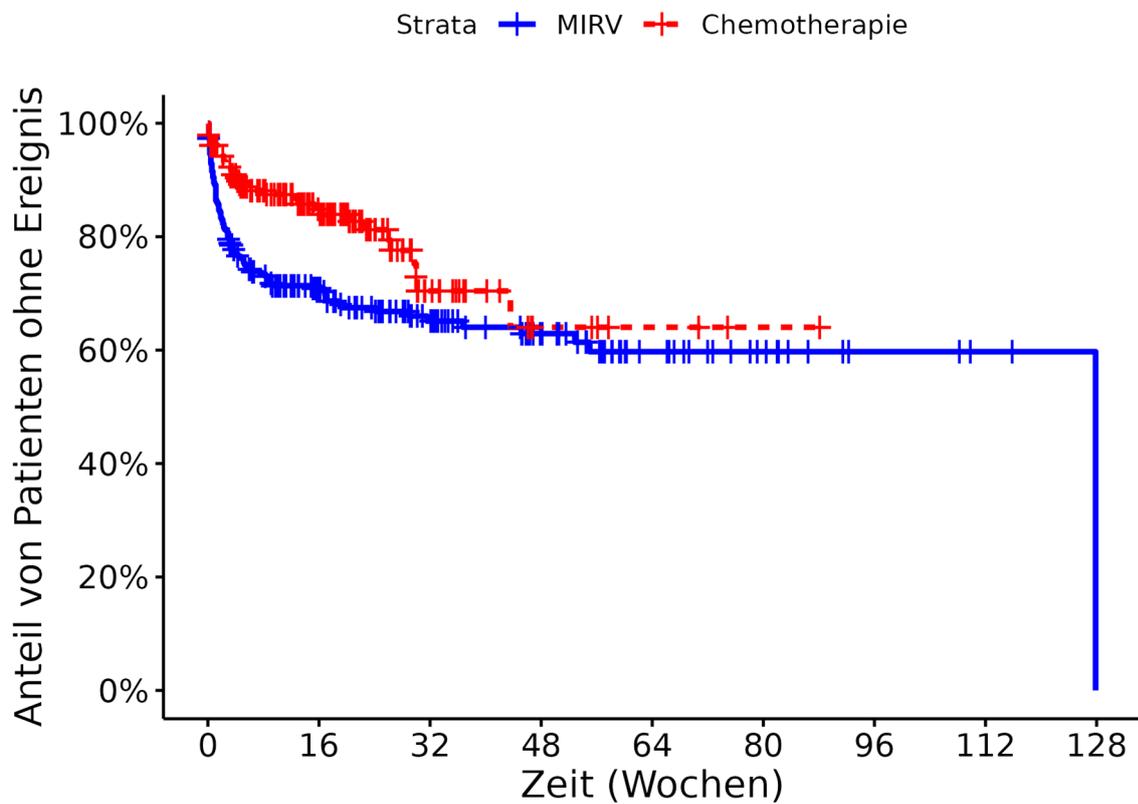
Patienten unter Risiko

MIRV	297	160	80	49	20	7	1	0
Chemotherapie	239	95	26	8	3	1	0	0

1.3.2.22 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Abdominalschmerz: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Abdo pain



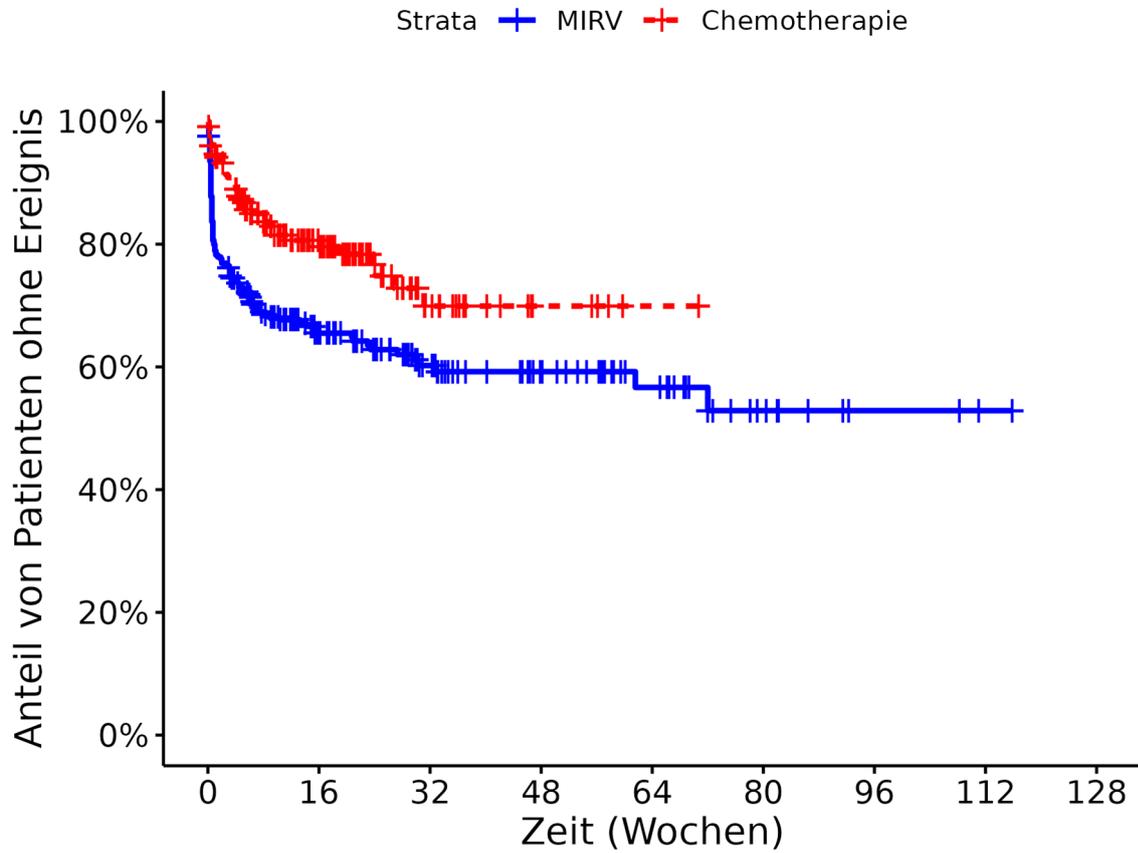
Patienten unter Risiko

MIRV	297	131	73	45	22	11	4	2	0
Chemotherapie	239	89	23	6	3	1	0	0	0

1.3.2.23 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Diarr



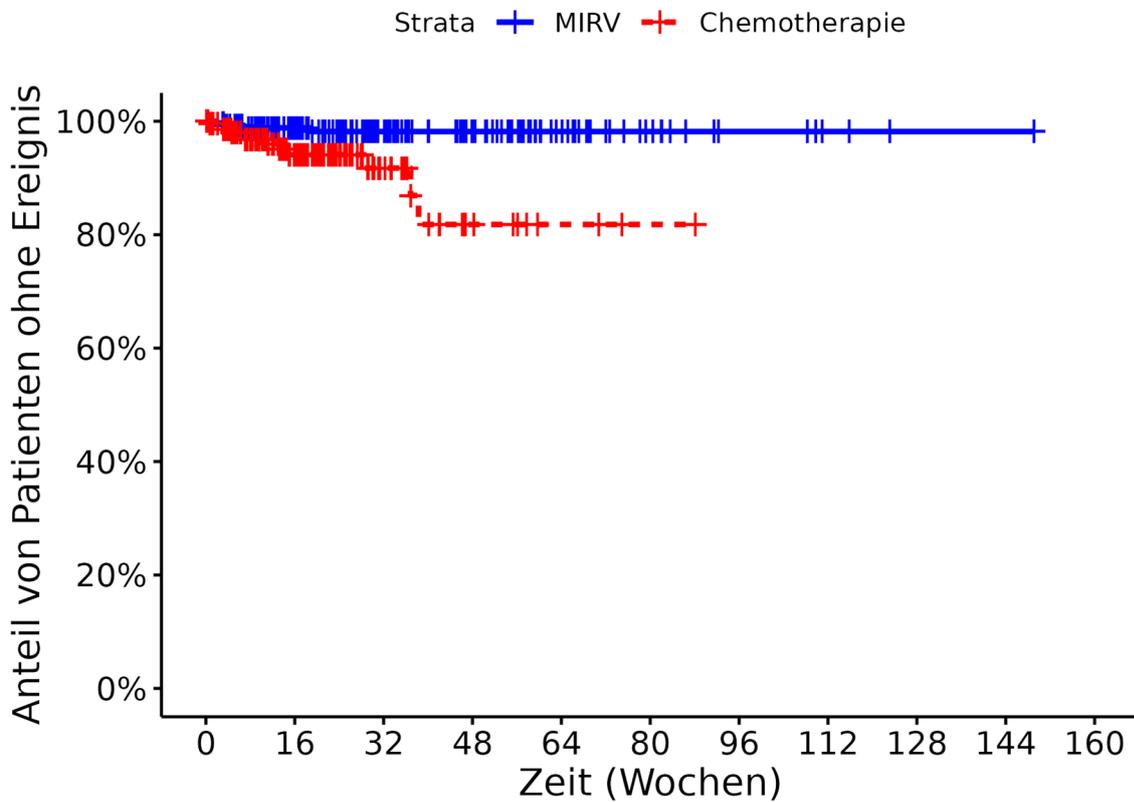
Patienten unter Risiko

MIRV	297	113	64	40	22	9	3	1	0
Chemotherapie	239	79	22	5	1	0	0	0	0

1.3.2.24 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Smal intestinal obstruction



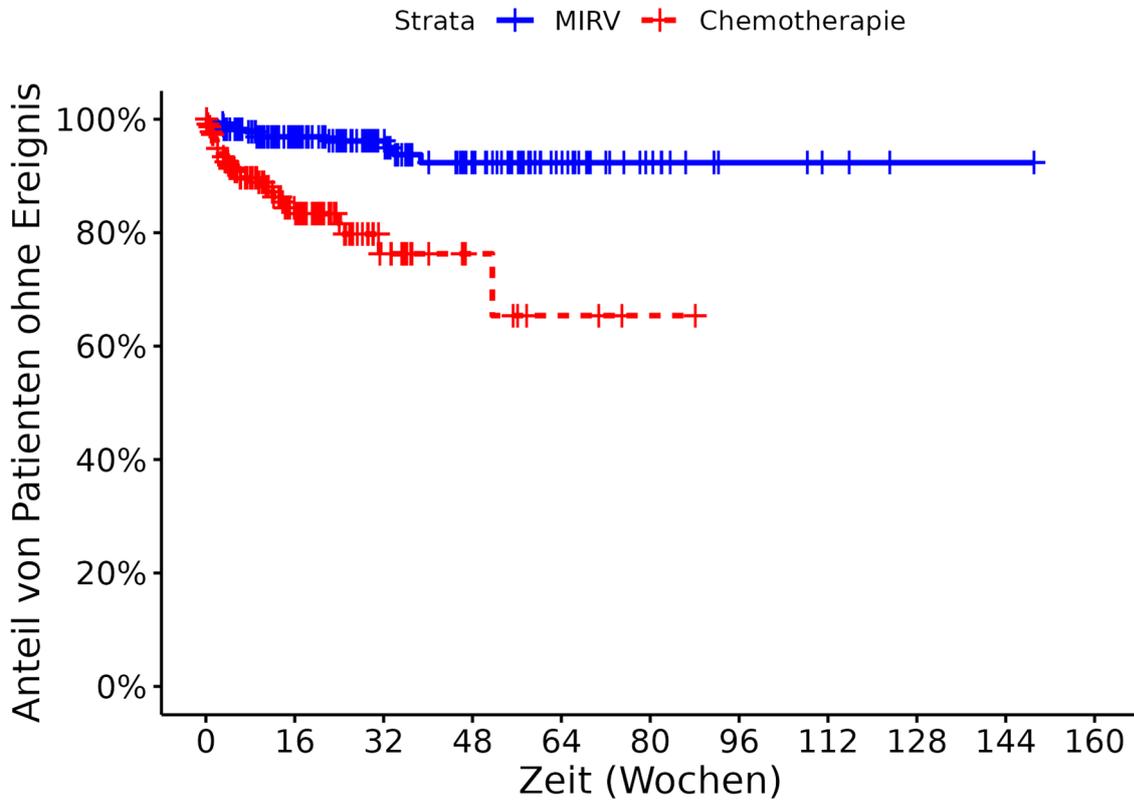
Patienten unter Risiko

MIRV	297	162	87	56	27	13	6	3	1	1	0
Chemotherapie	239	94	26	8	3	1	0	0	0	0	0

1.3.2.25 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Stomatitis



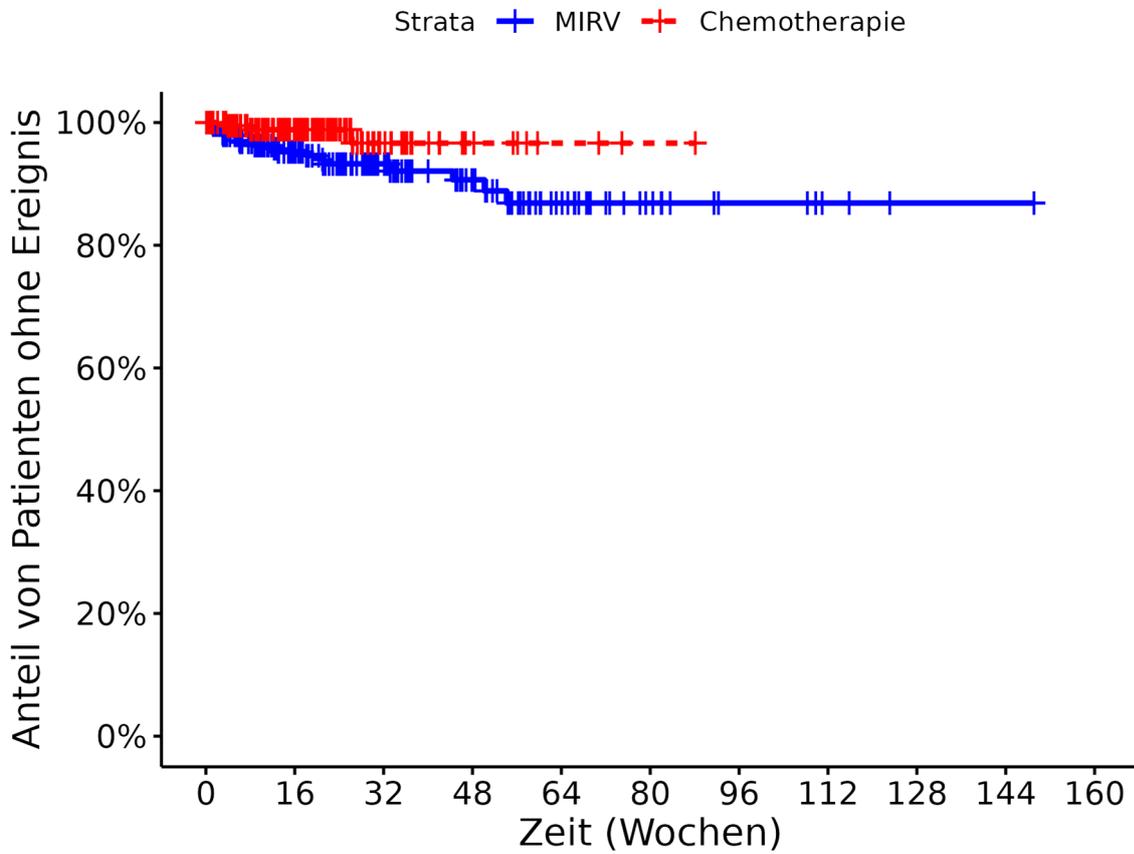
Patienten unter Risiko

MIRV	297	157	84	51	26	12	5	3	1	1	0
Chemotherapie	239	81	21	7	3	1	0	0	0	0	0

1.3.2.26 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Leber- und Gallenerkrankungen: Gesamt SOC:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by SOC 15

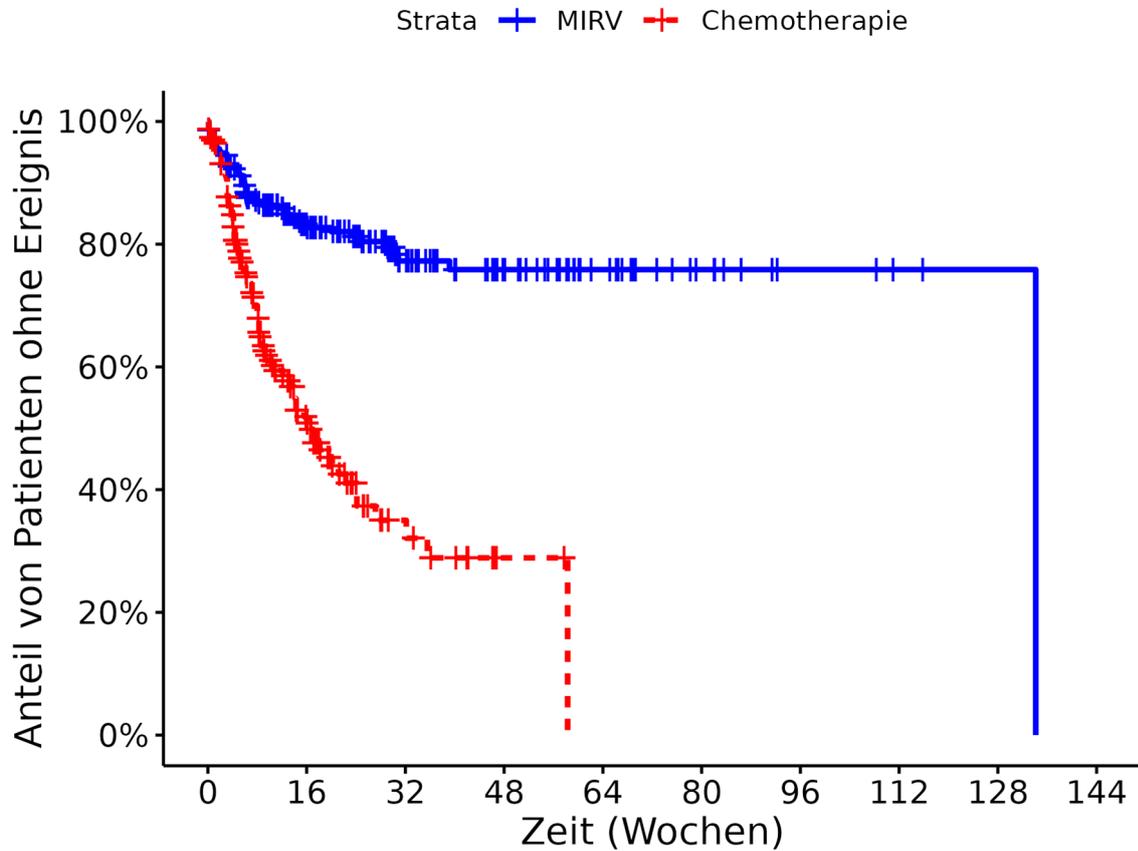


Patienten unter Risiko

MIRV	297	157	84	52	25	12	6	3	1	1	0
Chemotherapie	239	96	26	8	3	1	0	0	0	0	0

**1.3.2.27 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by SOC 16



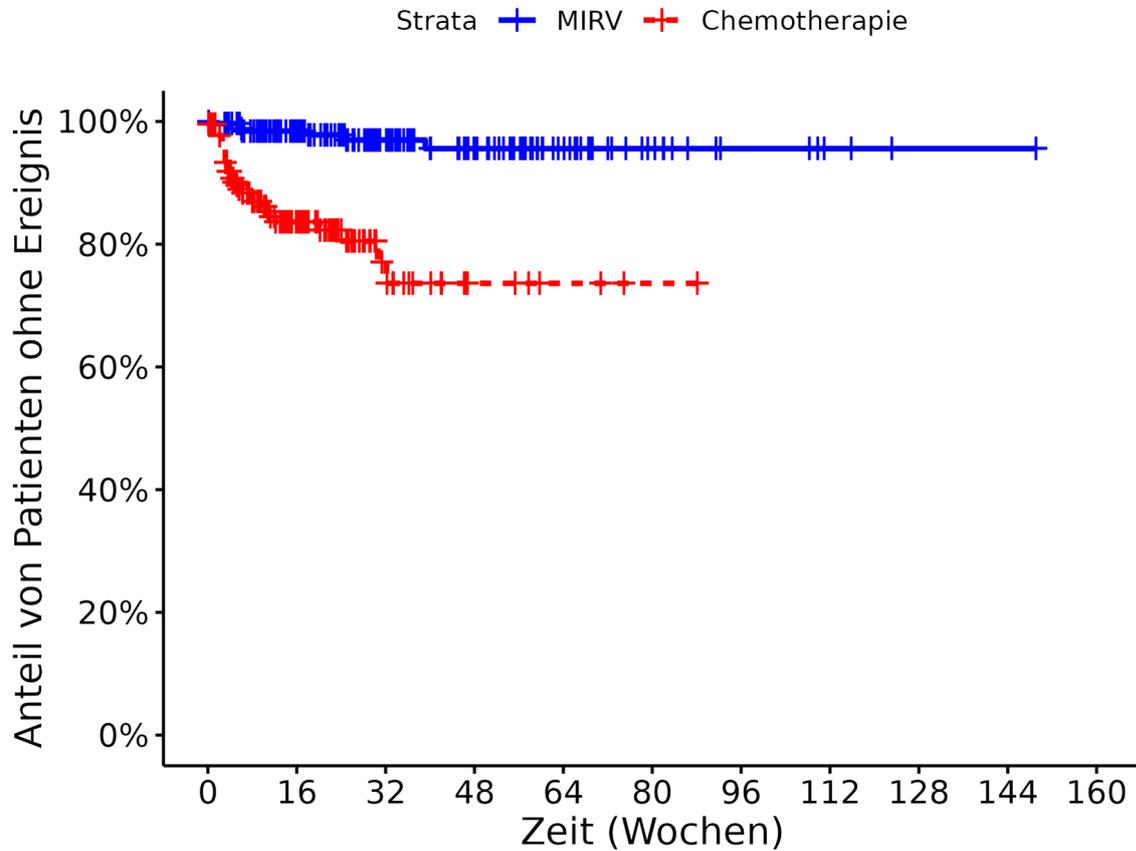
Patienten unter Risiko

MIRV	297	143	68	42	22	10	4	2	1	0
Chemotherapie	239	51	12	2	0	0	0	0	0	0

1.3.2.28 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Alopecie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Alopecie

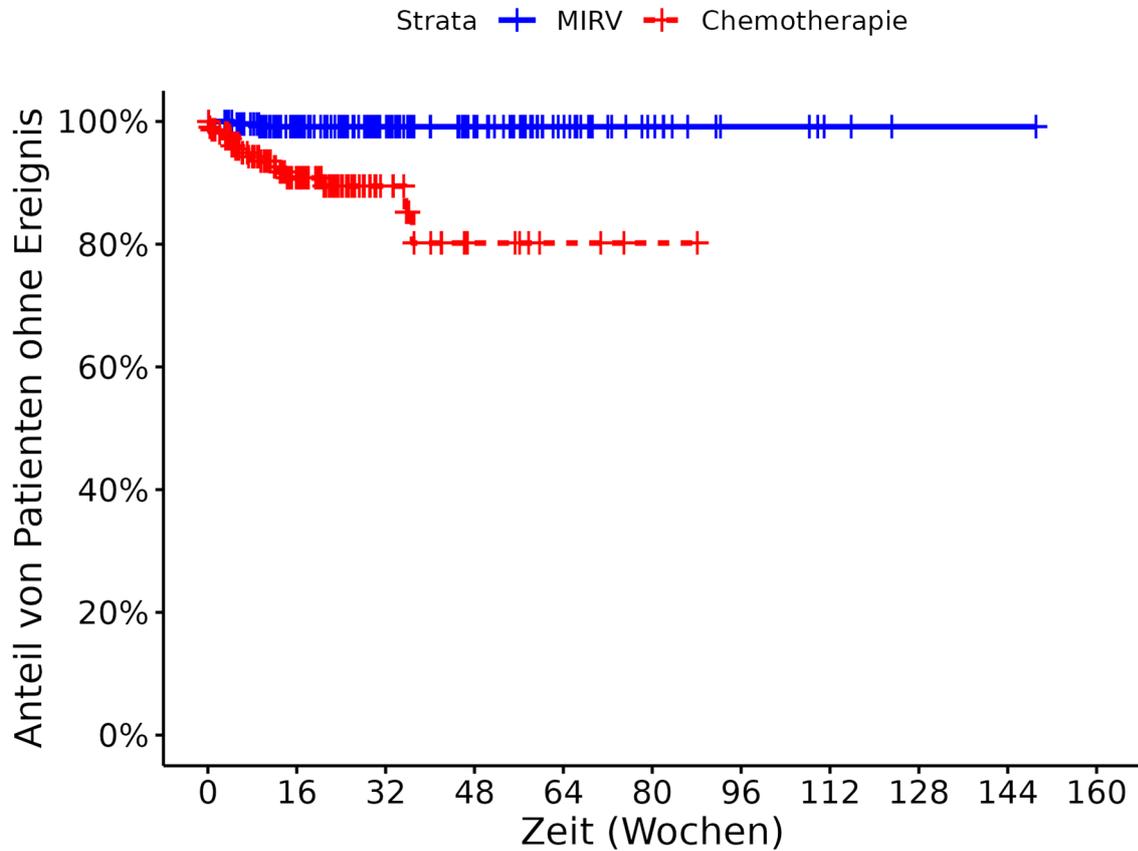


Patienten unter Risiko

MIRV	297	162	86	55	27	13	6	3	1	1	0
Chemotherapie	239	78	22	6	3	1	0	0	0	0	0

**1.3.2.29 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Trockene Haut: Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Dry s

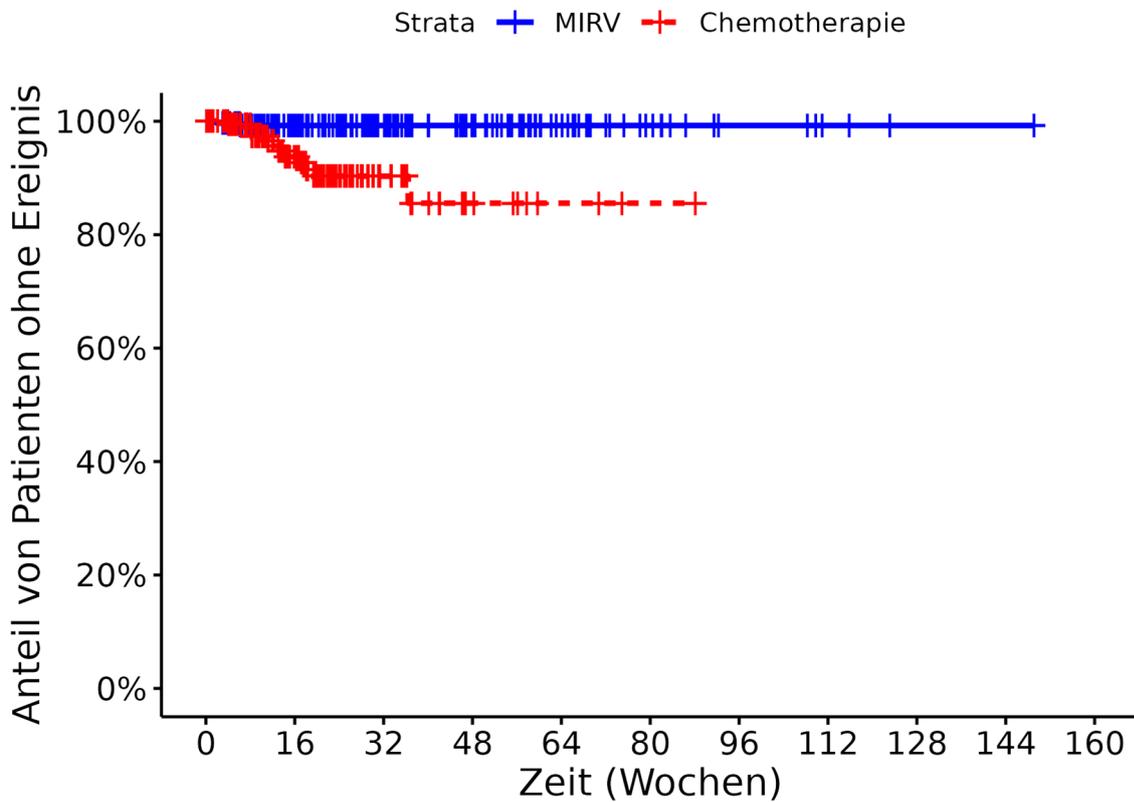


Patienten unter Risiko

MIRV	297	162	87	55	27	13	6	3	1	1	0
Chemotherapie	239	88	25	7	3	1	0	0	0	0	0

1.3.2.30 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Nail disorder



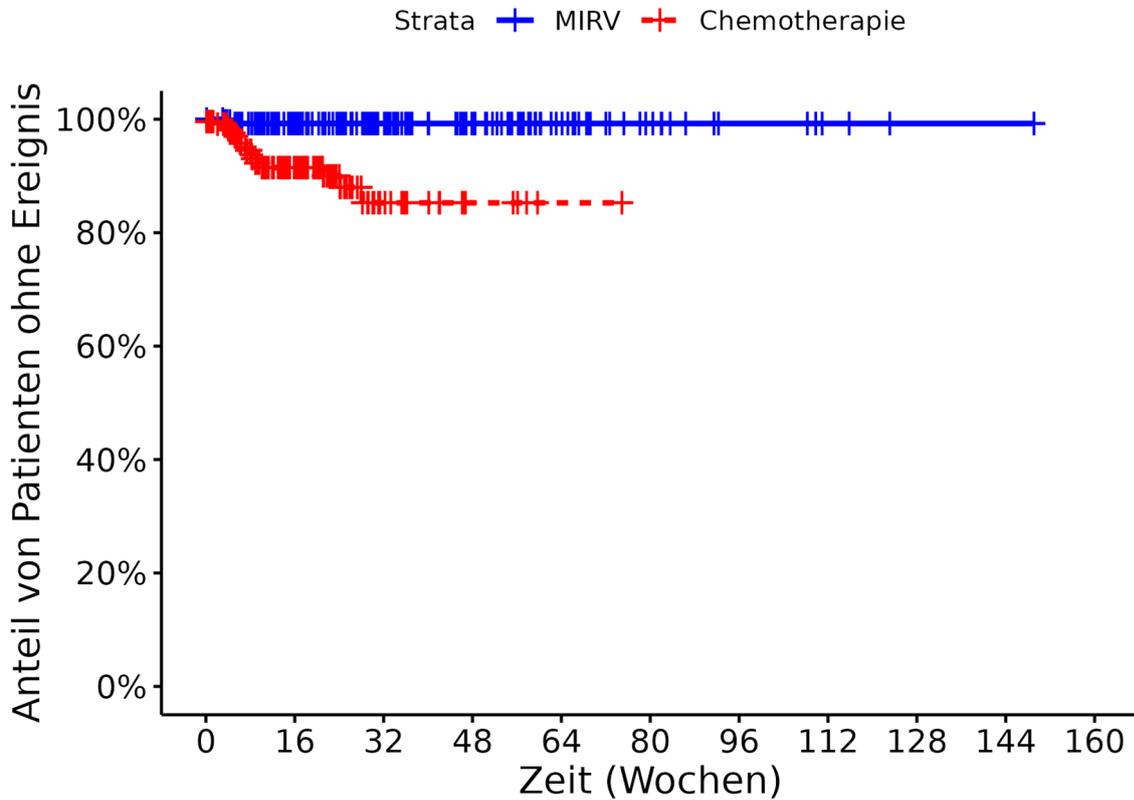
Patienten unter Risiko

MIRV	297	162	87	55	27	13	6	3	1	1	0
Chemotherapie	239	91	26	8	3	1	0	0	0	0	0

1.3.2.31 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom: Kaplan-Meier-Plot

**Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Palmar-plantar erythrodyssaesthesia syndrome**

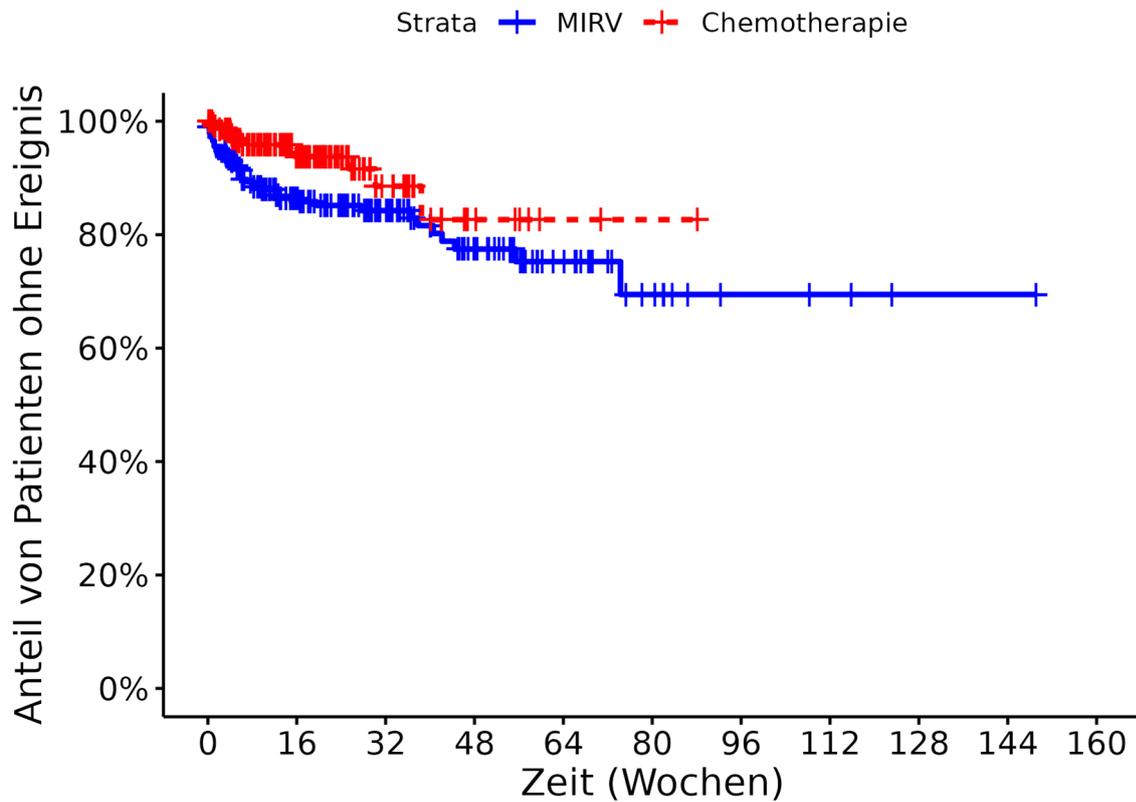


Patienten unter Risiko

MIRV	297	163	88	56	27	13	6	3	1	1	0
Chemotherapie	239	85	19	5	1	0	0	0	0	0	0

1.3.2.32 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT
Arthralgia

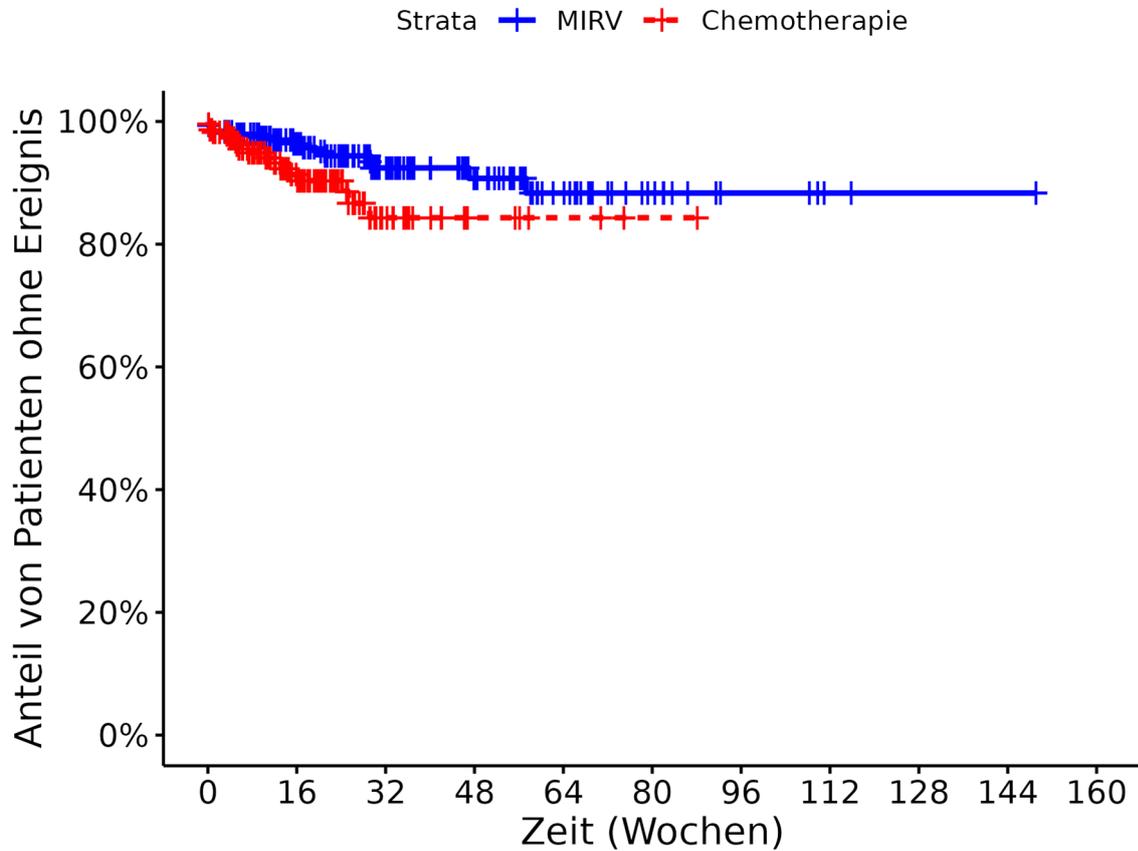


Patienten unter Risiko

MIRV	297	141	76	45	22	10	4	3	1	1	0
Chemotherapie	239	90	23	7	2	1	0	0	0	0	0

1.3.2.33 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by SOC 20

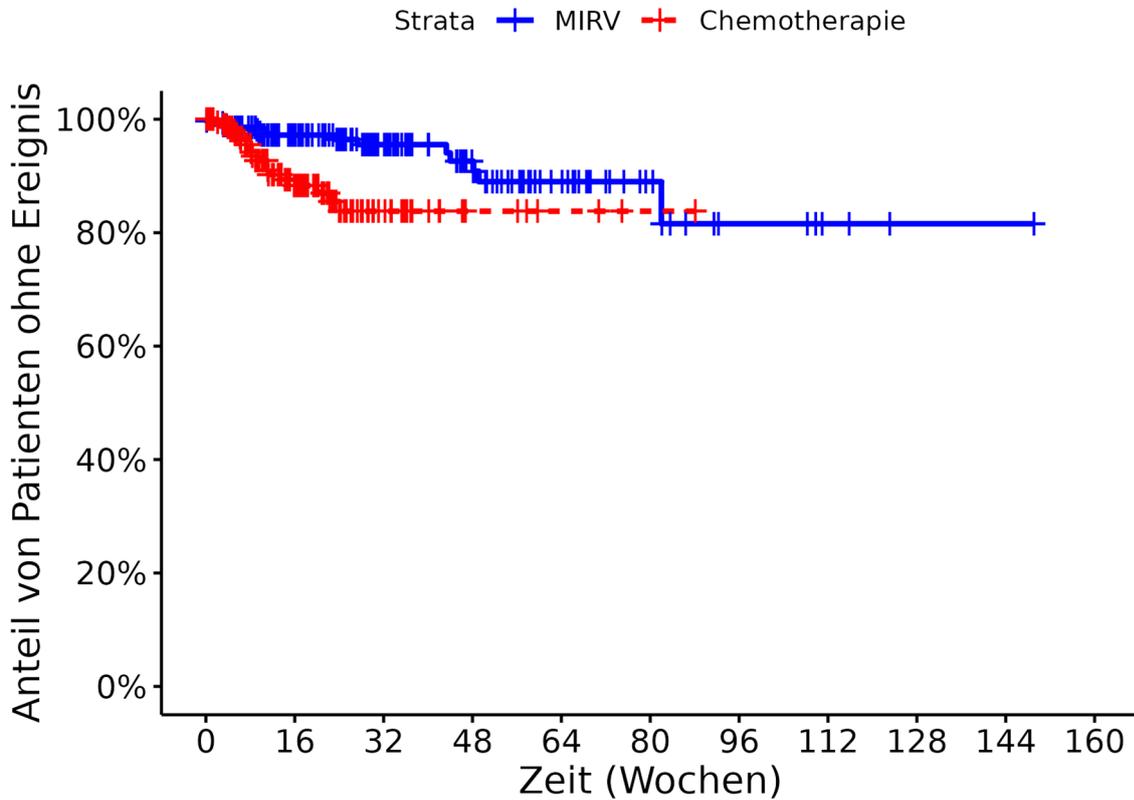


Patienten unter Risiko

MIRV	297	159	84	52	26	12	5	2	1	1	0
Chemotherapie	239	90	23	6	3	1	0	0	0	0	0

1.3.2.34 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Oede peripheral



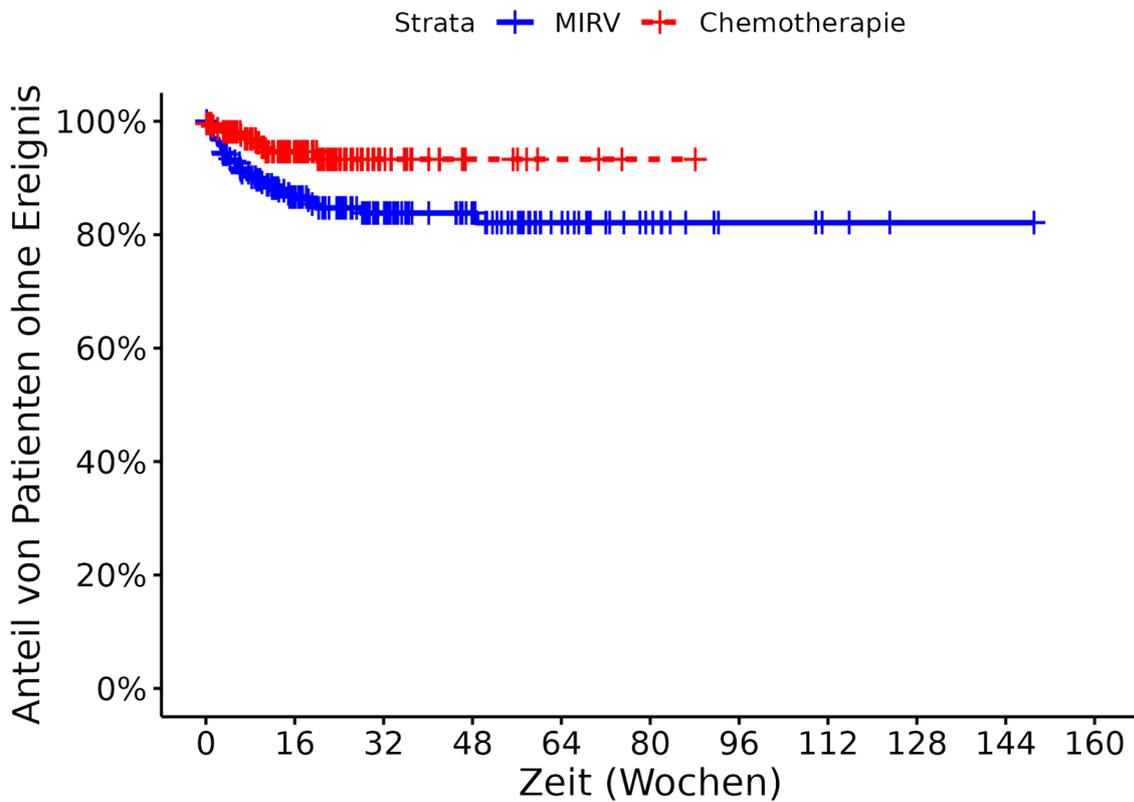
Patienten unter Risiko

MIRV	297	160	85	52	27	13	6	3	1	1	0
Chemotherapie	239	86	24	6	3	1	0	0	0	0	0

1.3.2.35 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht:

Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.01.04 by PT Aspa
aminotransferase increased



Patienten unter Risiko

MIRV	297	144	76	51	24	12	5	3	1	1	0
Chemotherapie	239	92	24	7	3	1	0	0	0	0	0

2. Schwere UE nach SOC und PT

2.1 Studie MIRASOL

2.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

2.1.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	218	207			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	11 (5 %)	13 (6 %)	0,81 [0,369; 1,767] 0,5928	0,80 [0,348; 1,827] 0,5919	-0,01 [-0,056; 0,032] 0,5921
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	6 (3 %)	51 (25 %)	0,11 [0,049; 0,255] < 0,0001	0,09 [0,040; 0,214] < 0,0001	-0,22 [-0,282; -0,156] < 0,0001
Anämie (PT)	2 (1 %)	21 (10 %)	0,09 [0,022; 0,391] 0,0012	0,09 [0,021; 0,368] 0,0009	-0,09 [-0,134; -0,048] < 0,0001
Neutropenie (PT)	2 (1 %)	36 (17 %)	0,05 [0,012; 0,216] 0,0001	0,05 [0,011; 0,186] < 0,0001	-0,16 [-0,218; -0,111] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	2 (1 %)	13 (6 %)	0,14 [0,033; 0,643] 0,0110	0,14 [0,035; 0,603] 0,0079	-0,05 [-0,090; -0,018] 0,0031
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	9 (4 %)	10 (5 %)	0,88 [0,366; 2,094] 0,7645	0,87 [0,354; 2,151] 0,7670	-0,01 [-0,046; 0,034] 0,7671
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	11 (5 %)	9 (4 %)	1,16 [0,486; 2,766] 0,7378	1,17 [0,475; 2,862] 0,7376	0,01 [-0,034; 0,047] 0,7367
Augenerkrankungen (SOC)	31 (14 %)	0 (0 %)	8,50 [3,068; 23,548] < 0,0001	9,89 [3,447; 28,367] < 0,0001	0,14 [0,097; 0,190] < 0,0001
Keratopathie (PT)	20 (9 %)	0 (0 %)	5,82 [2,049; 16,511] 0,0009	6,43 [2,185; 18,932] 0,0007	0,09 [0,054; 0,131] < 0,0001

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	218	207	RR	OR	ARR
Sehen verschwommen (PT)	18 (8 %)	0 (0 %)	5,35 [1,877; 15,267] 0,0017	5,86 [1,982; 17,350] 0,0014	0,08 [0,047; 0,120] < 0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	10 (5 %)	8 (4 %)	1,22 [0,498; 3,004] 0,6597	1,23 [0,486; 3,112] 0,6632	0,01 [-0,030; 0,048] 0,6626
Erkrankungen des Gastrointestina ltrakts (SOC)	30 (14 %)	31 (15 %)	0,90 [0,567; 1,443] 0,6735	0,89 [0,519; 1,527] 0,6736	-0,01 [-0,082; 0,053] 0,6737
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort (SOC)	10 (5 %)	22 (11 %)	0,43 [0,210; 0,877] 0,0204	0,39 [0,178; 0,858] 0,0192	-0,06 [-0,111; -0,011] 0,0166
Ermüdung (PT)	5 (2 %)	11 (5 %)	0,43 [0,154; 1,224] 0,1146	0,42 [0,144; 1,231] 0,1142	-0,03 [-0,067; 0,006] 0,1064
Untersuchunge n (SOC)	5 (2 %)	17 (8 %)	0,29 [0,113; 0,762] 0,0118	0,27 [0,096; 0,741] 0,0113	-0,06 [-0,099; -0,015] 0,0073
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0 (0 %)	10 (5 %)	0,28 [0,095; 0,840] 0,0230	0,26 [0,085; 0,816] 0,0208	-0,05 [-0,076; -0,018] 0,0014

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.

Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

2.1.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

2.1.2.1 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,59 [0,260; 1,336] 0,2049
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	51 (25 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,07 [0,027; 0,171] < 0,0001
Anämie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	21 (10 %) NA [48,000; NA] (Wochen)	0,04 [0,005; 0,303] < 0,0001
Neutropenie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	36 (17 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,04 [0,009; 0,161] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,10 [0,021; 0,432] 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,66 [0,264; 1,631] 0,3637
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,75 [0,302; 1,865] 0,5380
Augenerkrankungen (SOC)	31 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Keratopathie (PT)	20 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Sehen verschwommen (PT)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,89 [0,340; 2,312] 0,8049
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	30 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	31 (15 %) NA [37,143; NA] (Wochen)	0,65 [0,389; 1,100] 0,1093
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	22 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,33 [0,154; 0,694] 0,0023
Ermüdung (PT)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,31 [0,106; 0,899] 0,0239
Untersuchungen (SOC)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,19 [0,062; 0,556] 0,0006
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA

Analysepopulation: Safety

Datenschmitt: MIRASOL 27.10.2023

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

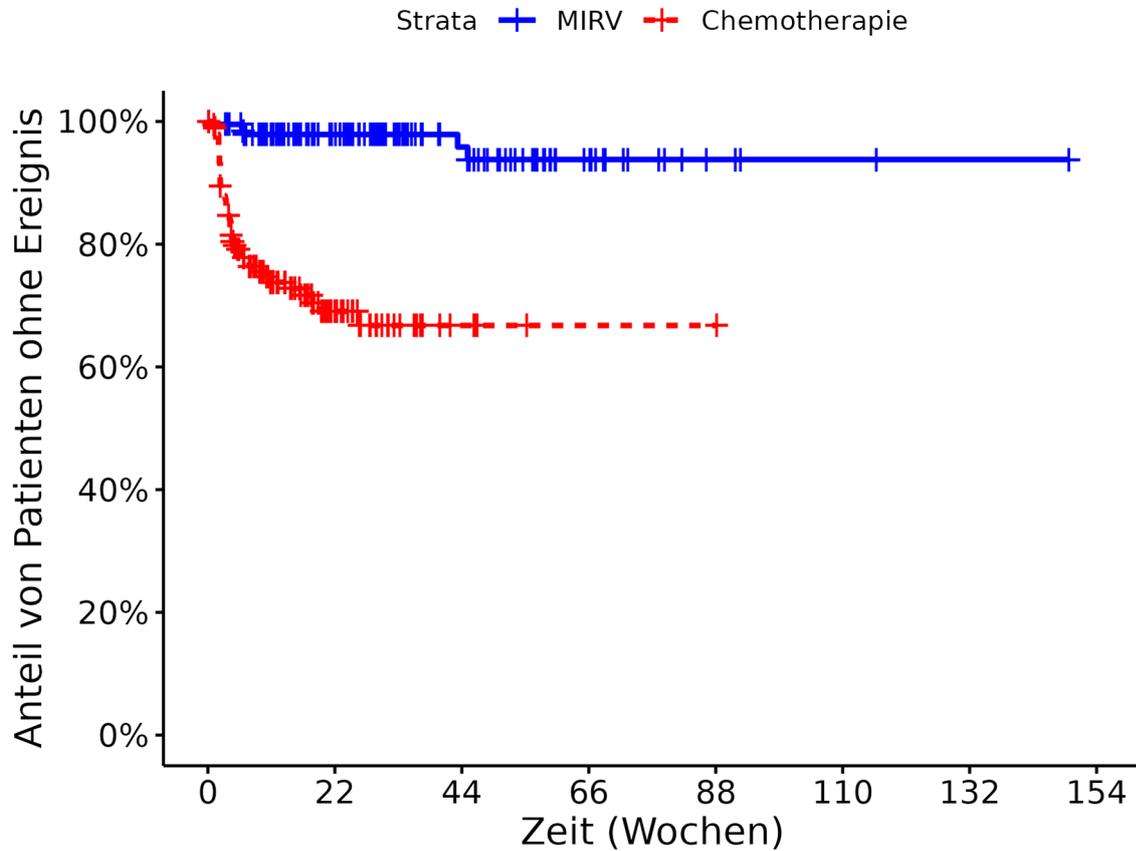
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

**2.1.2.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.04.04 by SOC 03

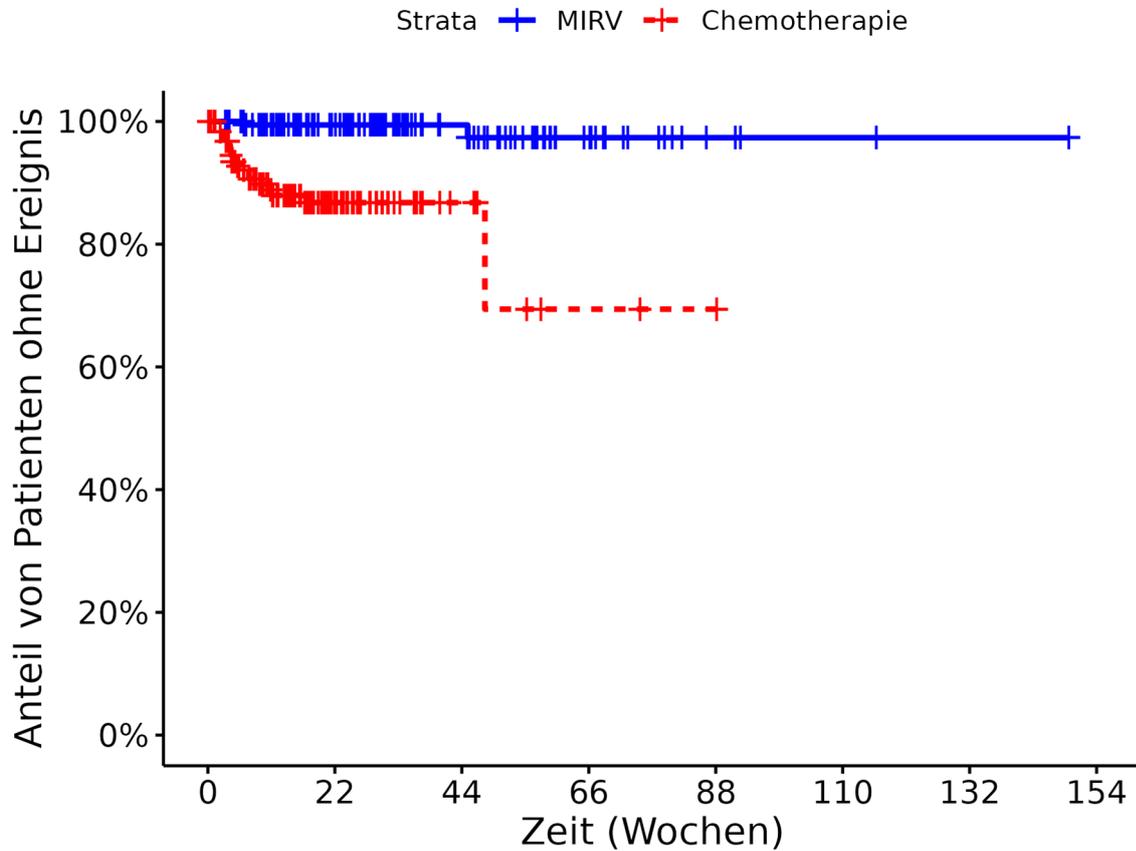


Patienten unter Risiko

MIRV	218	97	47	16	4	2	1	0
Chemotherapie	207	42	5	1	1	0	0	0

**2.1.2.3 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Anämie: Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.04.04 by PT Anae

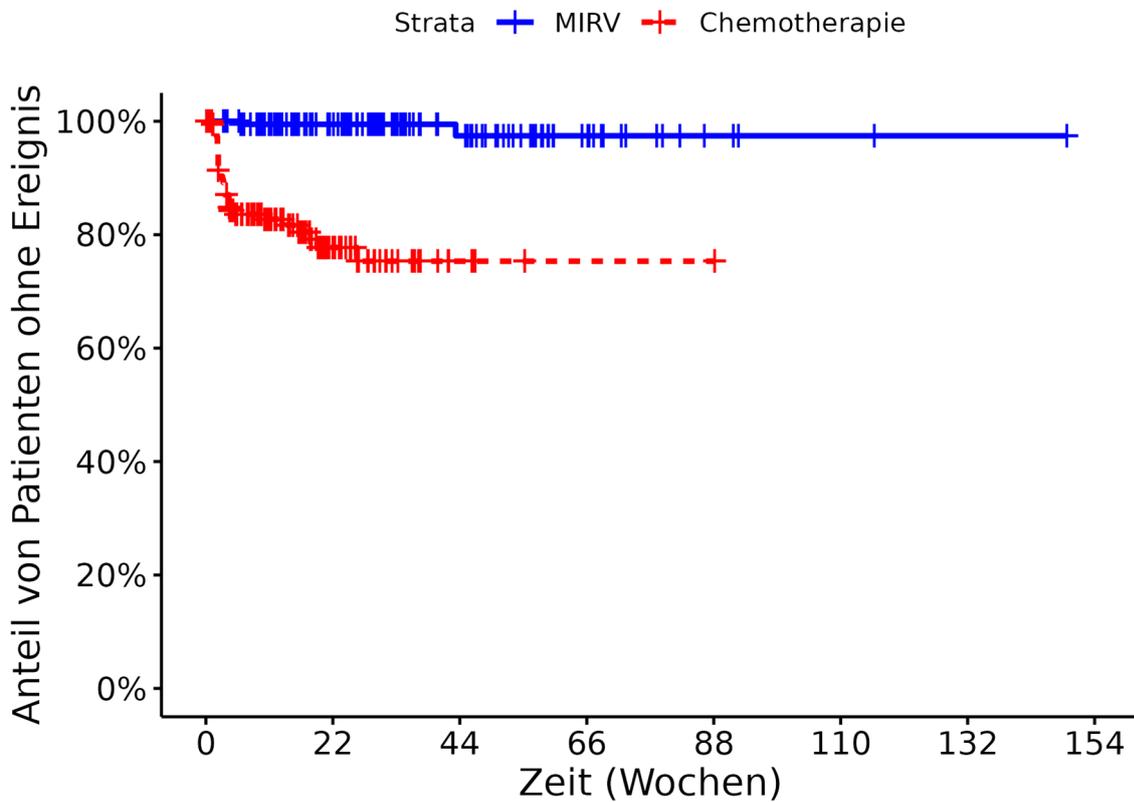


Patienten unter Risiko

MIRV	218	99	48	17	4	2	1	0
Chemotherapie	207	52	8	2	1	0	0	0

2.1.2.4 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.04.04 by PT
Neutropenia

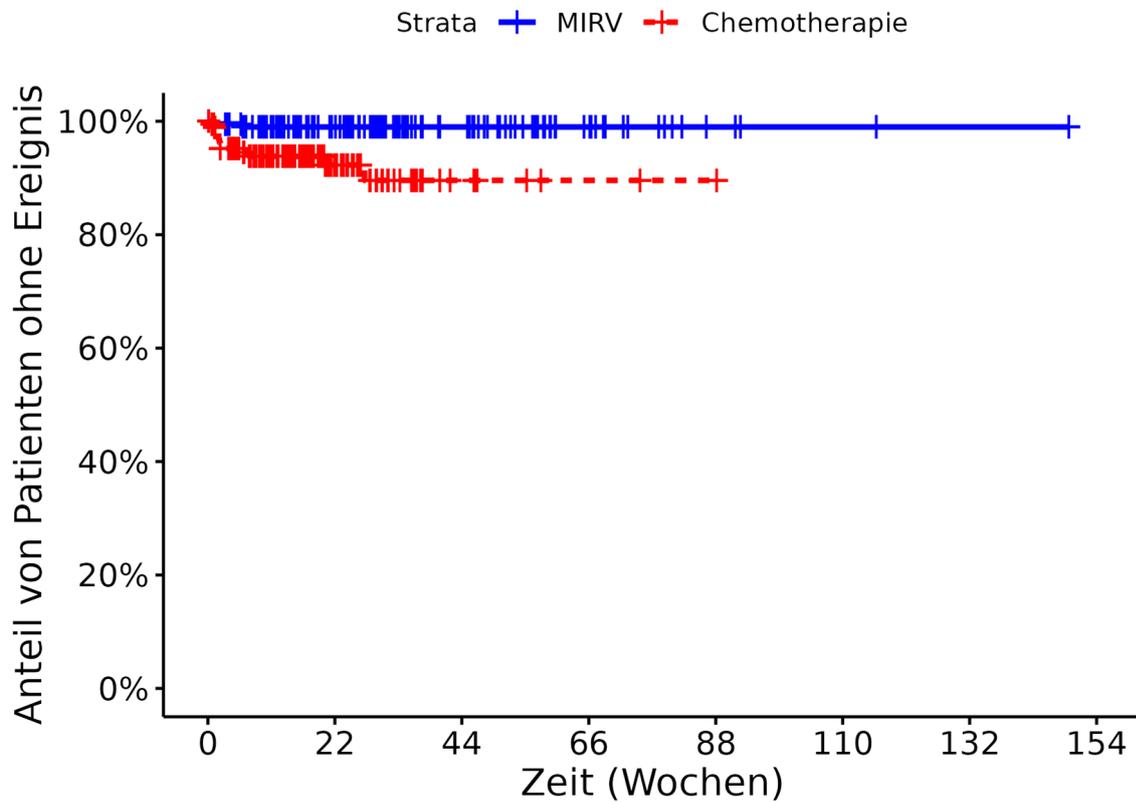


Patienten unter Risiko

MIRV	218	99	48	16	4	2	1	0
Chemotherapie	207	44	6	1	1	0	0	0

**2.1.2.5 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Thrombozytopenie: Kaplan-Meier-Plot**

**Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.04.04 by PT
Thrombocytopenia**

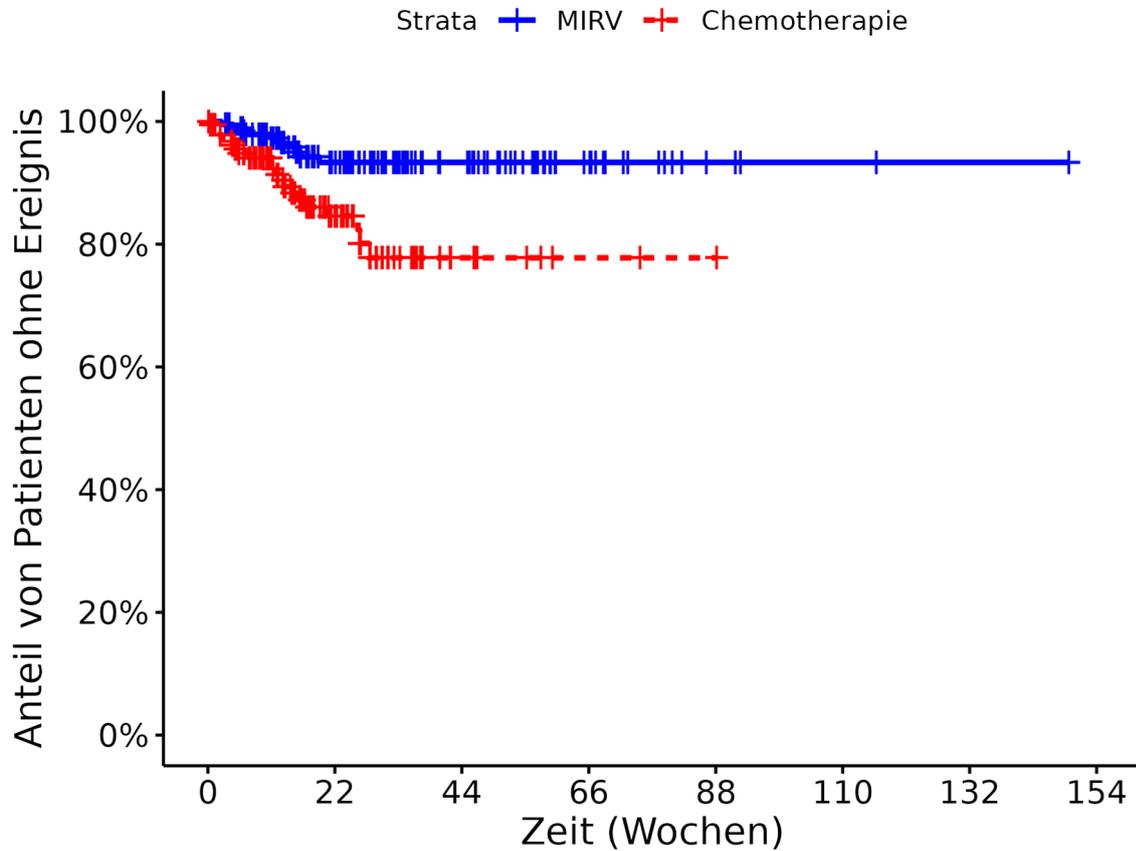


Patienten unter Risiko

MIRV	218	99	49	17	4	2	1	0
Chemotherapie	207	54	7	2	1	0	0	0

2.1.2.6 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.04.04 by SOC 22

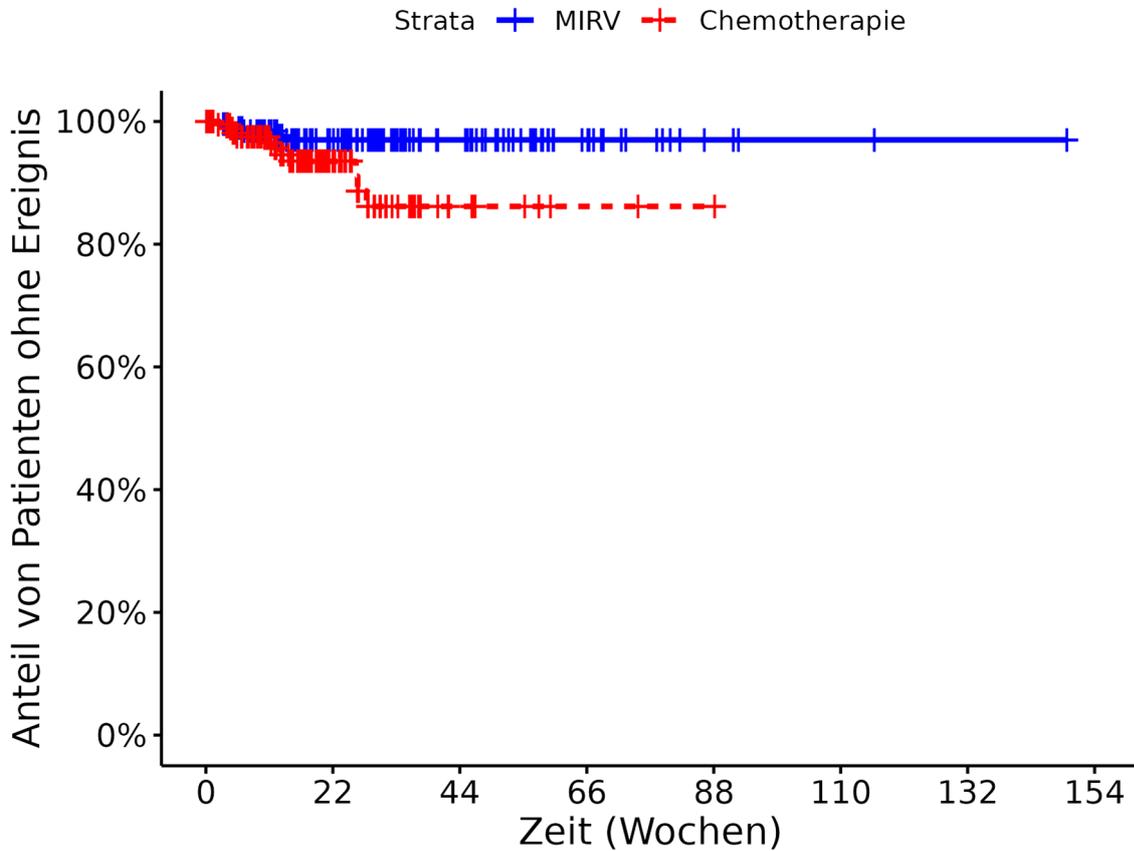


Patienten unter Risiko

MIRV	218	98	49	17	4	2	1	0
Chemotherapie	207	54	9	2	1	0	0	0

2.1.2.7 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.04.04 by PT Fatig

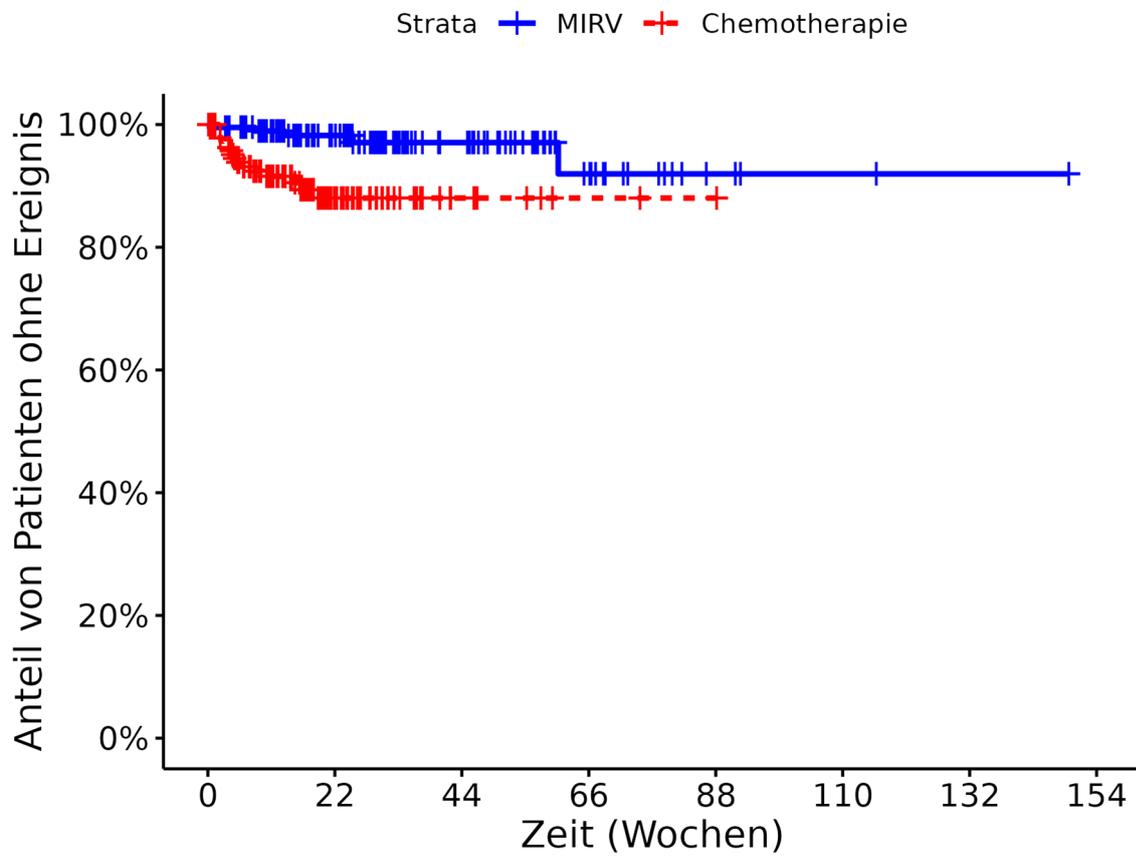


Patienten unter Risiko

MIRV	218	100	49	17	4	2	1	0
Chemotherapie	207	55	9	2	1	0	0	0

2.1.2.8 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.04.04 by SOC 23



Patienten unter Risiko

MIRV	218	98	49	17	4	2	1	0
Chemotherapie	207	53	9	2	1	0	0	0

2.2 Studie FORWARD 1

2.2.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

2.2.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	79	32			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	4 (5 %)	1 (3 %)	1,61 [0,172; 15,047] 0,6769	1,61 [0,177; 14,637] 0,6731	0,02 [-0,060; 0,097] 0,6405
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	4 (5 %)	9 (28 %)	0,21 [0,076; 0,564] 0,0021	0,12 [0,030; 0,496] 0,0033	-0,22 [-0,379; -0,062] 0,0064
Anämie (PT)	2 (3 %)	2 (6 %)	0,46 [0,067; 3,204] 0,4343	0,46 [0,065; 3,264] 0,4387	-0,03 [-0,125; 0,060] 0,4864
Leukopenie (PT)	1 (1 %)	3 (9 %)	0,16 [0,021; 1,215] 0,0765	0,11 [0,010; 1,320] 0,0820	-0,08 [-0,178; 0,024] 0,1335
Neutropenie (PT)	0 (0 %)	8 (25 %)	0,13 [0,039; 0,433] 0,0009	0,09 [0,025; 0,358] 0,0005	-0,25 [-0,396; -0,097] 0,0013
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	7 (9 %)	2 (6 %)	1,40 [0,293; 6,727] 0,6707	1,40 [0,290; 6,804] 0,6729	0,03 [-0,084; 0,135] 0,6484
Appetit vermindert (PT)	1 (1 %)	2 (6 %)	0,21 [0,021; 2,212] 0,1953	0,21 [0,022; 2,050] 0,1807	-0,05 [-0,139; 0,039] 0,2739
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	4 (5 %)	1 (3 %)	1,72 [0,175; 16,872] 0,6431	1,72 [0,184; 15,978] 0,6350	0,02 [-0,057; 0,099] 0,5951
Augenerkrankungen (SOC)	11 (14 %)	0 (0 %)	2,03 [0,600; 6,902] 0,2544	2,21 [0,595; 8,194] 0,2367	0,13 [0,056; 0,207] 0,0006

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	79	32	RR	OR	ARR
Katarakt (PT)	6 (8 %)	0 (0 %)	1,39 [0,396; 4,876] 0,6076	1,44 [0,364; 5,690] 0,6035	0,08 [0,018; 0,136] 0,0109
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	5 (6 %)	3 (9 %)	0,62 [0,156; 2,422] 0,4871	0,59 [0,131; 2,637] 0,4874	-0,04 [-0,151; 0,077] 0,5254
Erkrankungen des Gastrointestina ltrakts (SOC)	13 (16 %)	5 (16 %)	1,10 [0,457; 2,658] 0,8277	1,14 [0,350; 3,709] 0,8285	0,02 [-0,127; 0,160] 0,8256
Abdominalschm erz (PT)	1 (1 %)	2 (6 %)	0,23 [0,025; 2,050] 0,1869	0,23 [0,021; 2,416] 0,2194	-0,05 [-0,140; 0,040] 0,2782
Diarrhö (PT)	4 (5 %)	0 (0 %)	1,07 [0,291; 3,956] 0,9156	1,08 [0,260; 4,494] 0,9151	0,05 [0,001; 0,098] 0,0436
Darmobstruktion (PT)	4 (5 %)	1 (3 %)	1,89 [0,215; 16,509] 0,5669	1,97 [0,201; 19,201] 0,5612	0,03 [-0,051; 0,103] 0,5051
Dünndarmobstru ktion (PT)	0 (0 %)	2 (6 %)	0,29 [0,074; 1,105] 0,0695	0,25 [0,057; 1,101] 0,0669	-0,06 [-0,147; 0,021] 0,1426
Skelettmuskula tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran kungen (SOC)	1 (1 %)	2 (6 %)	0,22 [0,020; 2,466] 0,2196	0,22 [0,020; 2,398] 0,2143	-0,05 [-0,135; 0,040] 0,2881
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort (SOC)	4 (5 %)	6 (19 %)	0,27 [0,081; 0,902] 0,0335	0,23 [0,058; 0,877] 0,0315	-0,14 [-0,279; 0,007] 0,0622
Asthenie (PT)	1 (1 %)	2 (6 %)	0,18 [0,013; 2,591] 0,2094	0,18 [0,015; 2,228] 0,1832	-0,05 [-0,135; 0,037] 0,2652

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	79	32	RR	OR	ARR
Ermüdung (PT)	2 (3 %)	2 (6 %)	0,38 [0,056; 2,541] 0,3173	0,37 [0,051; 2,653] 0,3211	-0,04 [-0,132; 0,052] 0,3937
Untersuchungen (SOC)	2 (3 %)	2 (6 %)	0,40 [0,061; 2,581] 0,3343	0,39 [0,053; 2,816] 0,3491	-0,04 [-0,132; 0,054] 0,4110

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.

Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

2.2.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

2.2.2.1 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,69 [0,178; 16,126] 0,6317
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (28 %) 34,29 [6,286; NA] (Wochen)	0,06 [0,012; 0,279] < 0,0001
Anämie (PT)	2 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [30,714; NA] (Wochen)	0,19 [0,017; 2,136] 0,1628
Leukopenie (PT)	1 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,12 [0,013; 1,180] 0,0455
Neutropenie (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (25 %) 34,29 [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	7 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,26 [0,260; 6,091] 0,7697
Appetit vermindert (PT)	1 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,15 [0,014; 1,650] 0,1084
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,87 [0,090; 8,489] 0,9072

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Augenerkrankungen (SOC)	11 (14 %) 106,00 [44,714; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Katarakt (PT)	6 (8 %) NA [78,571; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	5 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,48 [0,110; 2,066] 0,3390
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	13 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	5 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,79 [0,276; 2,238] 0,6578
Abdominalschmerz (PT)	1 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,19 [0,017; 2,107] 0,1595
Diarrhö (PT)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Darmobstruktion (PT)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,99 [0,109; 8,930] 0,9904
Dünndarmobstruktion (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	1 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,16 [0,015; 1,779] 0,1225
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6 (19 %) 74,71 [NA; NA] (Wochen)	0,20 [0,056; 0,728] 0,0141

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Asthenie (PT)	1 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,15 [0,013; 1,642] 0,1066
Ermüdung (PT)	2 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) 74,71 [NA; NA] (Wochen)	0,27 [0,038; 1,980] 0,2128
Untersuchungen (SOC)	2 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,36 [0,050; 2,582] 0,3189

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

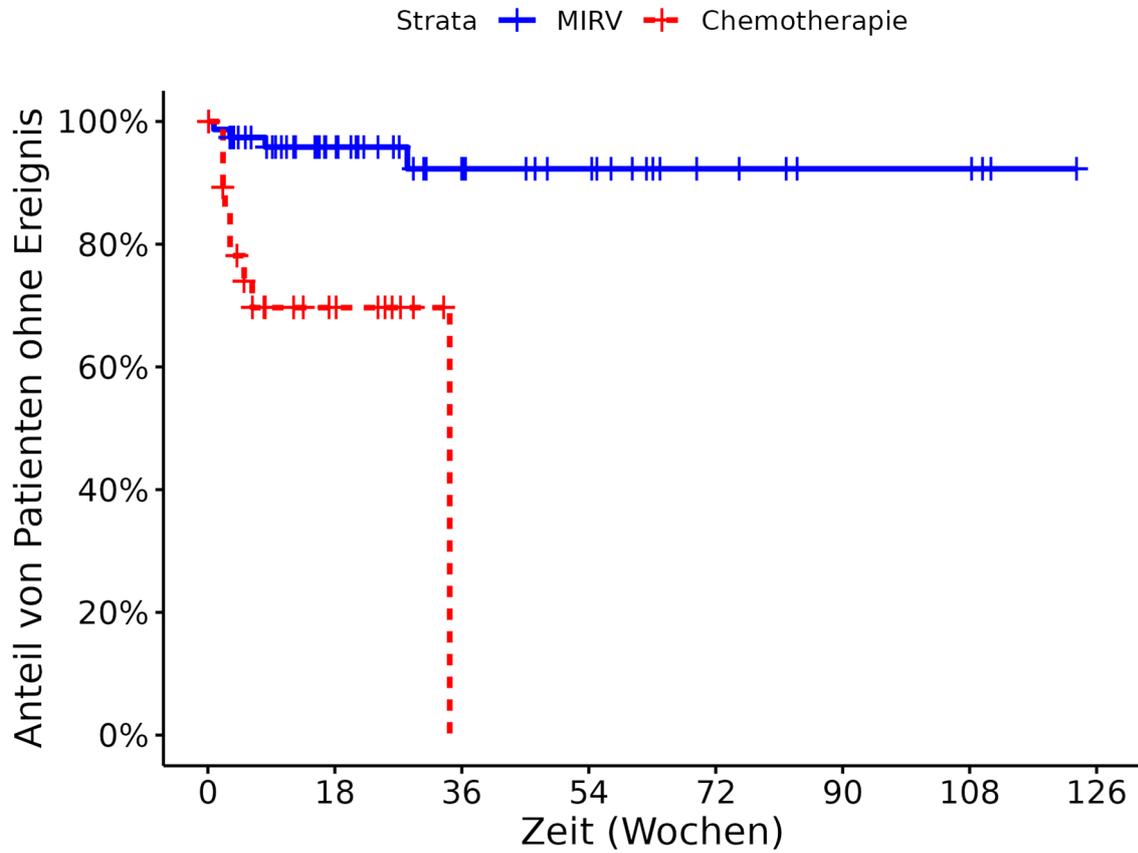
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

**2.2.2.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.04.04 by SOC 03

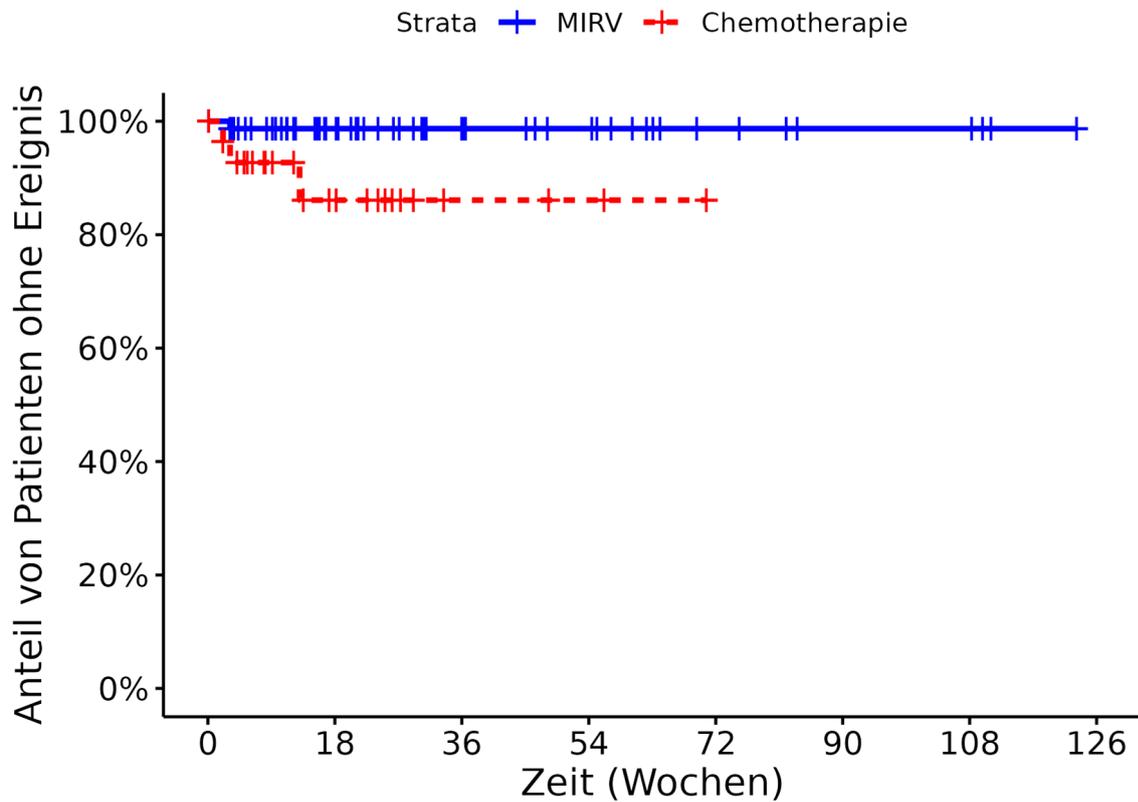


Patienten unter Risiko

MIRV	79	43	23	16	7	4	4	0
Chemotherapie	32	8	0	0	0	0	0	0

2.2.2.3 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.04.04 by PT
Leukopenia

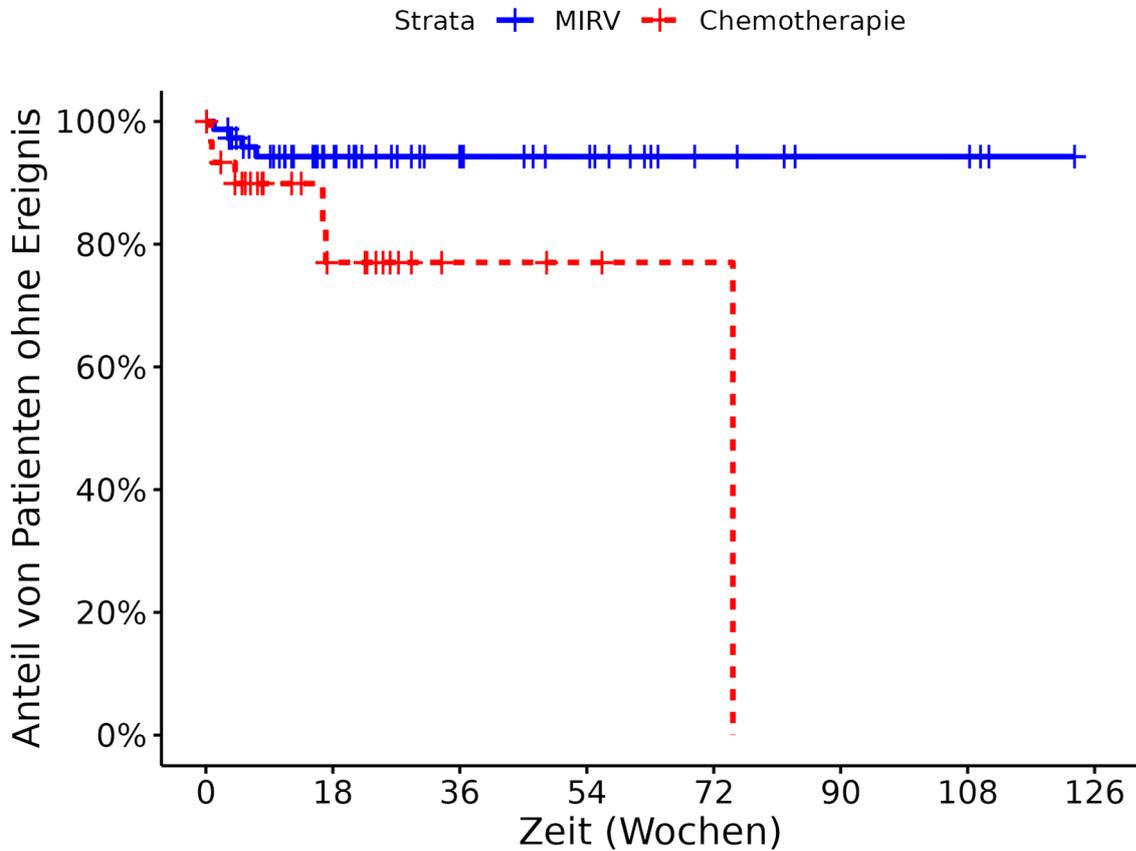


Patienten unter Risiko

MIRV	79	43	23	16	7	4	4	0
Chemotherapie	32	11	3	2	0	0	0	0

2.2.2.4 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.2.S.04.04 by SOC 22



Patienten unter Risiko

MIRV	79	42	23	16	7	4	4	0
Chemotherapie	32	11	3	2	1	0	0	0

2.3 Meta-Analyse

2.3.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

2.3.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	297	239			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	15 (5 %)	14 (6 %)	0,87 [0,421; 1,802] 0,7088	0,86 [0,403; 1,853] 0,7068	-0,01 [-0,047; 0,032] 0,7083
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	10 (3 %)	60 (25 %)	0,13 [0,068; 0,254] < 0,0001	0,10 [0,048; 0,202] < 0,0001	-0,22 [-0,278; -0,160] < 0,0001
Anämie (PT)	4 (1 %)	23 (10 %)	0,13 [0,044; 0,416] 0,0005	0,13 [0,043; 0,390] 0,0003	-0,08 [-0,121; -0,042] 0,0001
Neutropenie (PT)	2 (1 %)	44 (18 %)	0,04 [0,011; 0,154] < 0,0001	0,03 [0,009; 0,133] < 0,0001	-0,18 [-0,231; -0,130] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	16 (5 %)	12 (5 %)	0,98 [0,456; 2,089] 0,9491	0,97 [0,448; 2,123] 0,9488	-0,00 [-0,040; 0,037] 0,9489
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	15 (5 %)	10 (4 %)	1,22 [0,545; 2,749] 0,6251	1,23 [0,539; 2,809] 0,6229	0,01 [-0,027; 0,046] 0,6189
Augenerkrankungen (SOC)	42 (14 %)	0 (0 %)	5,83 [2,625; 12,942] < 0,0001	6,64 [2,834; 15,566] < 0,0001	0,14 [0,101; 0,182] < 0,0001
Katarakt (PT)	14 (5 %)	0 (0 %)	2,31 [0,969; 5,513] 0,0589	2,43 [0,960; 6,153] 0,0609	0,04 [0,020; 0,068] 0,0003
Keratopathie (PT)	22 (7 %)	0 (0 %)	3,60 [1,591; 8,139] 0,0021	3,83 [1,594; 9,202] 0,0027	0,08 [0,049; 0,112] < 0,0001

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	297	239			
Sehen verschwommen (PT)	21 (7 %)	0 (0 %)	3,40 [1,491; 7,743] 0,0036	3,61 [1,493; 8,726] 0,0044	0,07 [0,044; 0,105] < 0,0001
Sehschärfe vermindert (PT)	12 (4 %)	0 (0 %)	2,14 [0,895; 5,141] 0,0872	2,22 [0,874; 5,618] 0,0937	0,04 [0,017; 0,063] 0,0006
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	15 (5 %)	11 (5 %)	0,98 [0,465; 2,083] 0,9676	0,98 [0,440; 2,200] 0,9681	-0,00 [-0,038; 0,036] 0,9682
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	43 (14 %)	36 (15 %)	0,95 [0,626; 1,435] 0,8011	0,94 [0,575; 1,532] 0,8006	-0,01 [-0,069; 0,053] 0,8010
Darmobstruktion (PT)	10 (3 %)	4 (2 %)	1,89 [0,593; 6,033] 0,2814	1,92 [0,586; 6,297] 0,2810	0,02 [-0,011; 0,042] 0,2561
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (1 %)	10 (4 %)	0,35 [0,119; 1,044] 0,0597	0,34 [0,109; 1,065] 0,0640	-0,03 [-0,057; 0,002] 0,0644
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	14 (5 %)	28 (12 %)	0,38 [0,208; 0,710] 0,0023	0,35 [0,175; 0,683] 0,0023	-0,07 [-0,122; -0,027] 0,0023
Ermüdung (PT)	7 (2 %)	13 (5 %)	0,42 [0,171; 1,048] 0,0632	0,41 [0,159; 1,056] 0,0648	-0,03 [-0,066; 0,002] 0,0665
Untersuchungen (SOC)	7 (2 %)	19 (8 %)	0,29 [0,123; 0,703] 0,0059	0,28 [0,112; 0,683] 0,0053	-0,06 [-0,095; -0,017] 0,0046

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.

Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

2.3.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

2.3.2.1 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

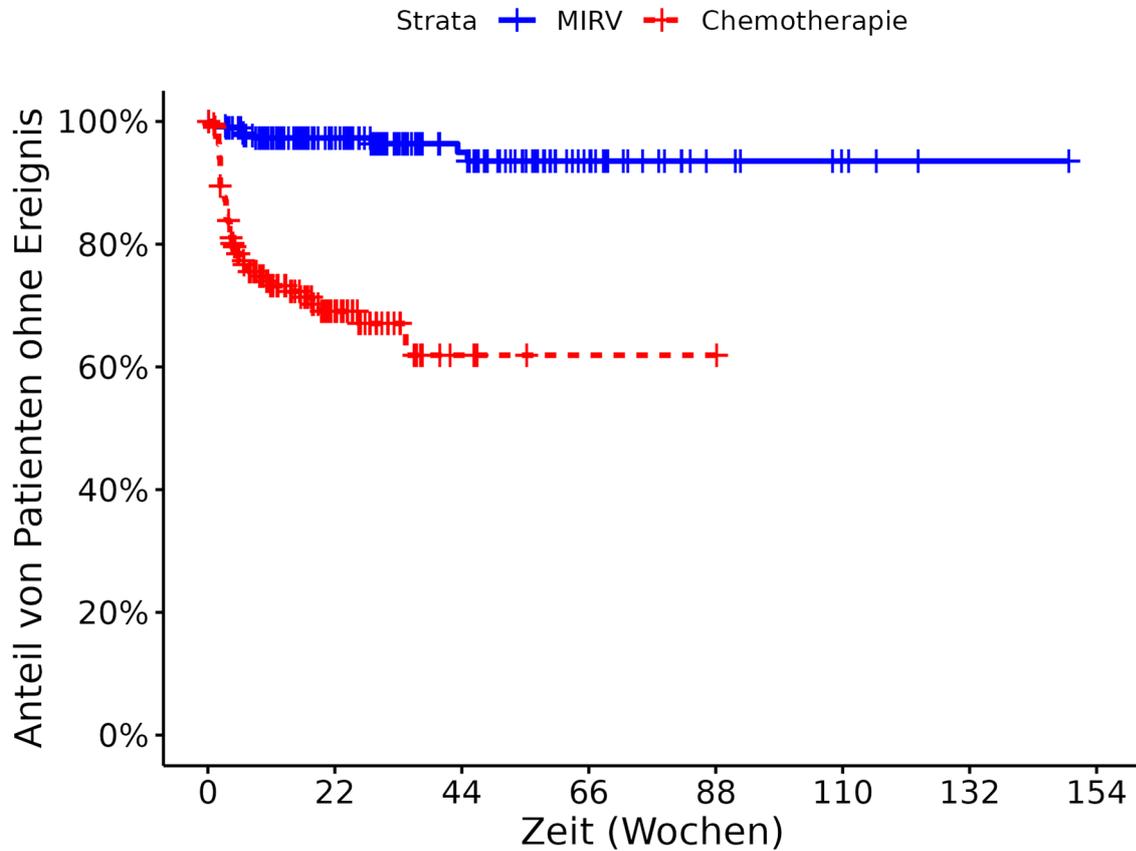
MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	15 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,67 [0,320; 1,420] 0,3020
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	10 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	60 (25 %) NA [34,286; NA] (Wochen)	0,07 [0,033; 0,150] < 0,0001
Anämie (PT)	4 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	23 (10 %) NA [48,000; NA] (Wochen)	0,08 [0,025; 0,292] < 0,0001
Neutropenie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	44 (18 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,02 [0,005; 0,094] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	16 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,77 [0,359; 1,655] 0,5075
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	15 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,80 [0,349; 1,840] 0,6031
Augenerkrankungen (SOC)	42 (14 %) NA [78,571; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Katarakt (PT)	14 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Keratopathie (PT)	22 (7 %) NA [106,000; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Sehen verschwommen (PT)	21 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Sehschärfe vermindert (PT)	12 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	15 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,72 [0,317; 1,628] 0,4312
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	43 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	36 (15 %) NA [38,286; NA] (Wochen)	0,68 [0,427; 1,078] 0,1024
Darmobstruktion (PT)	10 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,16 [0,342; 3,919] 0,8130
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,21 [0,065; 0,688] 0,0059
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	14 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	28 (12 %) NA [74,714; NA] (Wochen)	0,29 [0,151; 0,562] 0,0001
Ermüdung (PT)	7 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (5 %) NA [74,714; NA] (Wochen)	0,30 [0,117; 0,777] 0,0104
Untersuchungen (SOC)	7 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	19 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,21 [0,082; 0,529] 0,0003

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
<p><i>Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population</i></p> <p><i>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</i></p> <p><i>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</i></p> <p><i>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</i></p> <p><i>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</i></p> <p><i>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</i></p>			

**2.3.2.2 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.04.04 by SOC 03

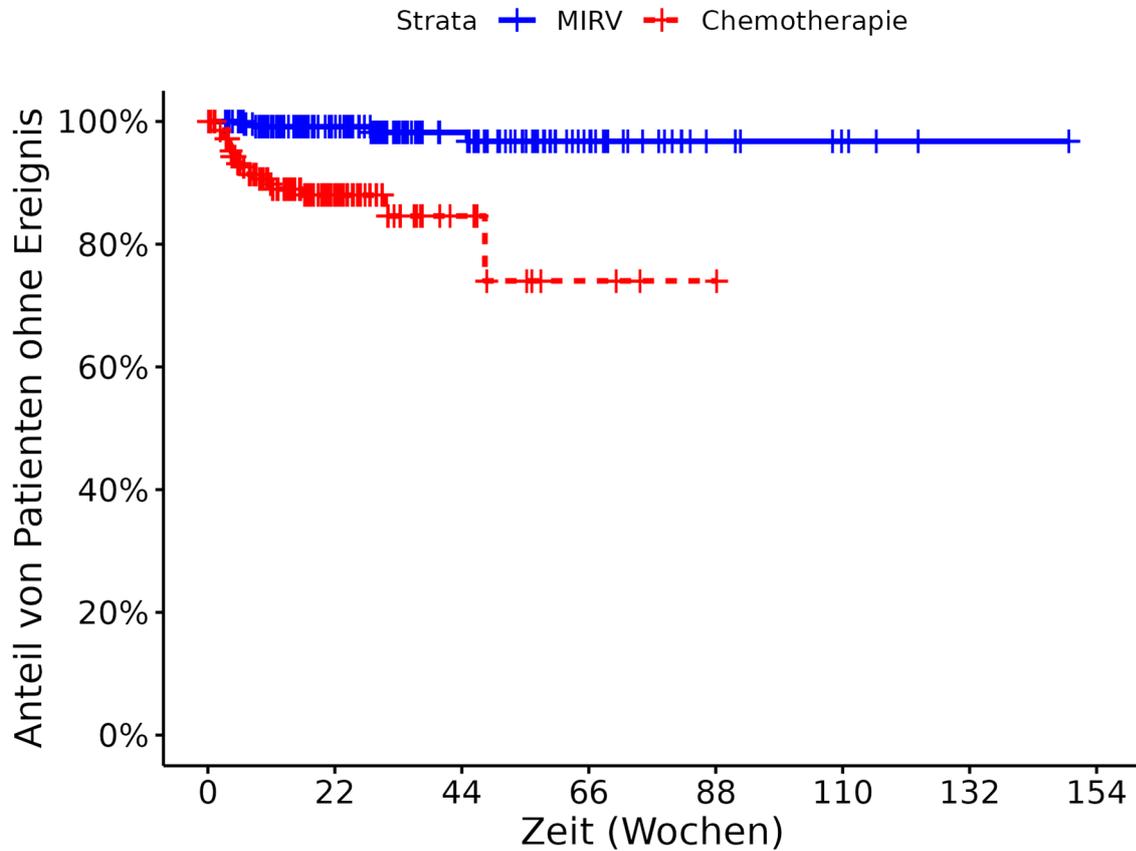


Patienten unter Risiko

MIRV	297	131	67	24	8	4	1	0
Chemotherapie	239	49	5	1	1	0	0	0

**2.3.2.3 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Anämie: Kaplan-Meier-Plot**

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.04.04 by PT Anae

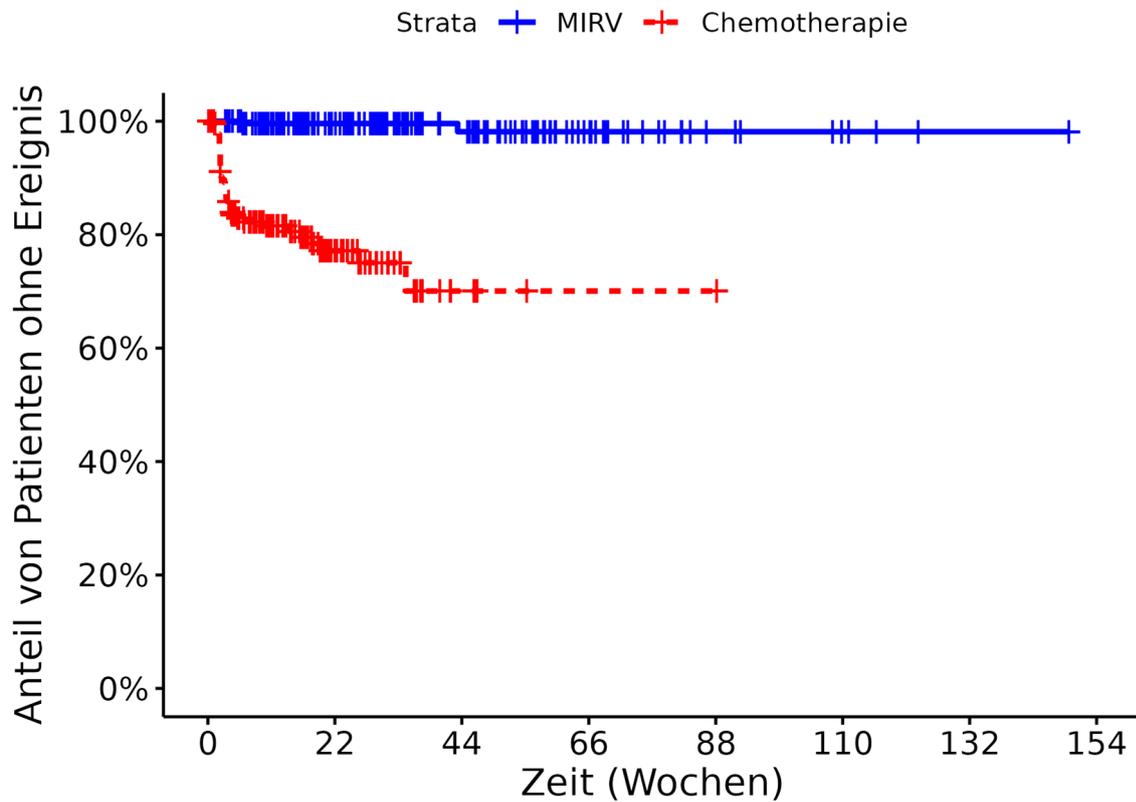


Patienten unter Risiko

MIRV	297	133	68	25	8	4	1	0
Chemotherapie	239	64	11	3	1	0	0	0

2.3.2.4 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.04.04 by PT
Neutropenia

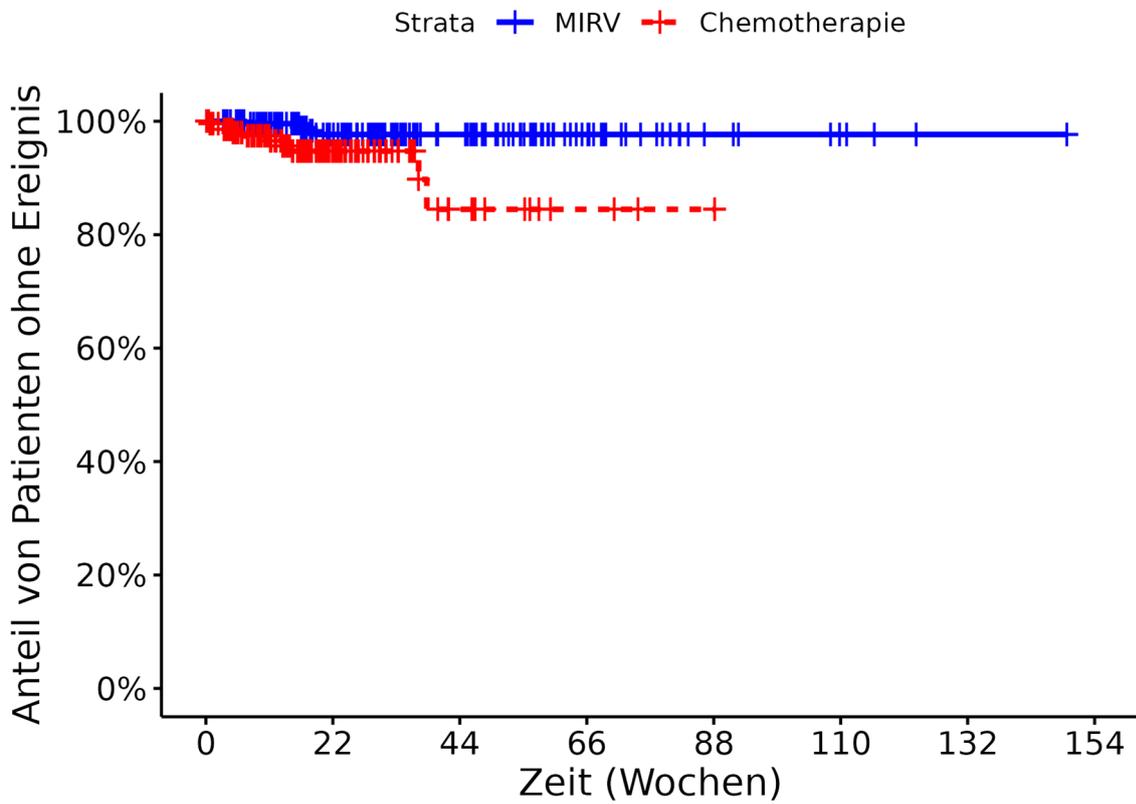


Patienten unter Risiko

MIRV	297	133	68	24	8	4	1	0
Chemotherapie	239	51	6	1	1	0	0	0

2.3.2.5 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.04.04 by PT Smal intestinal obstruction

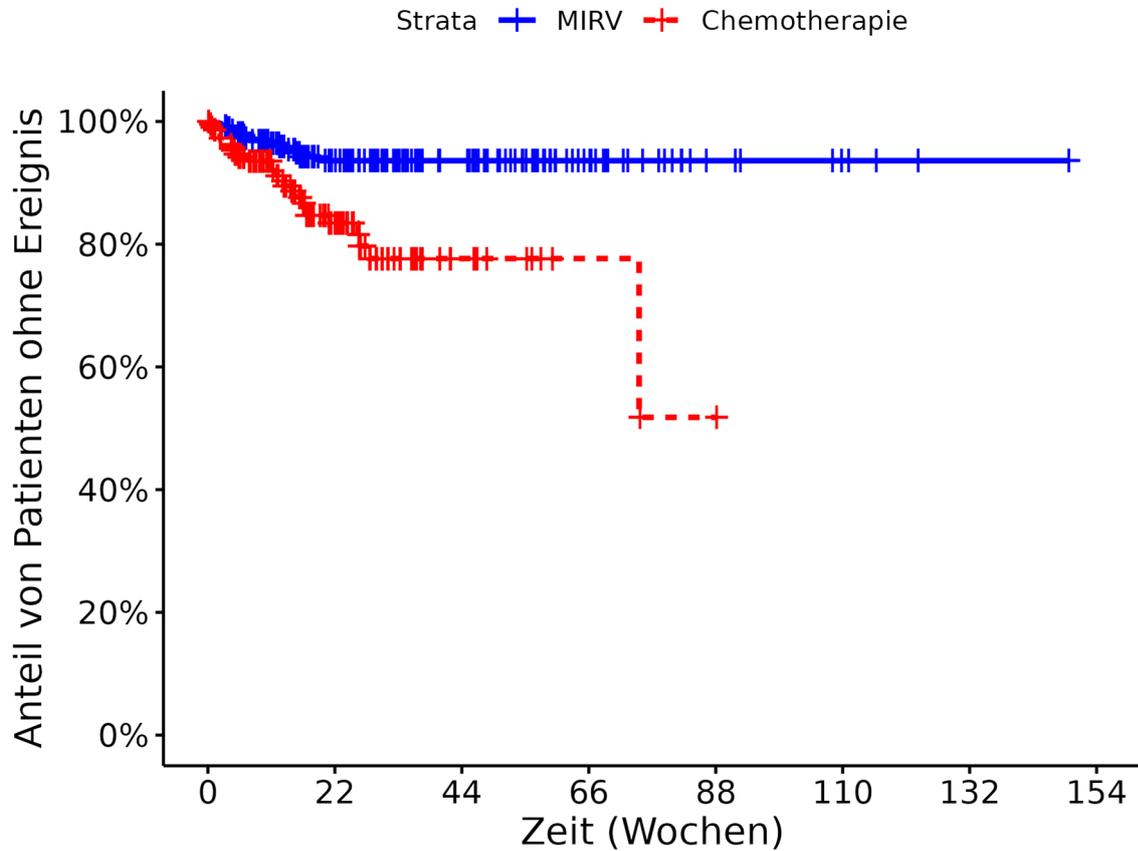


Patienten unter Risiko

MIRV	297	133	69	25	8	4	1	0
Chemotherapie	239	67	12	3	1	0	0	0

2.3.2.6 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.04.04 by SOC 22

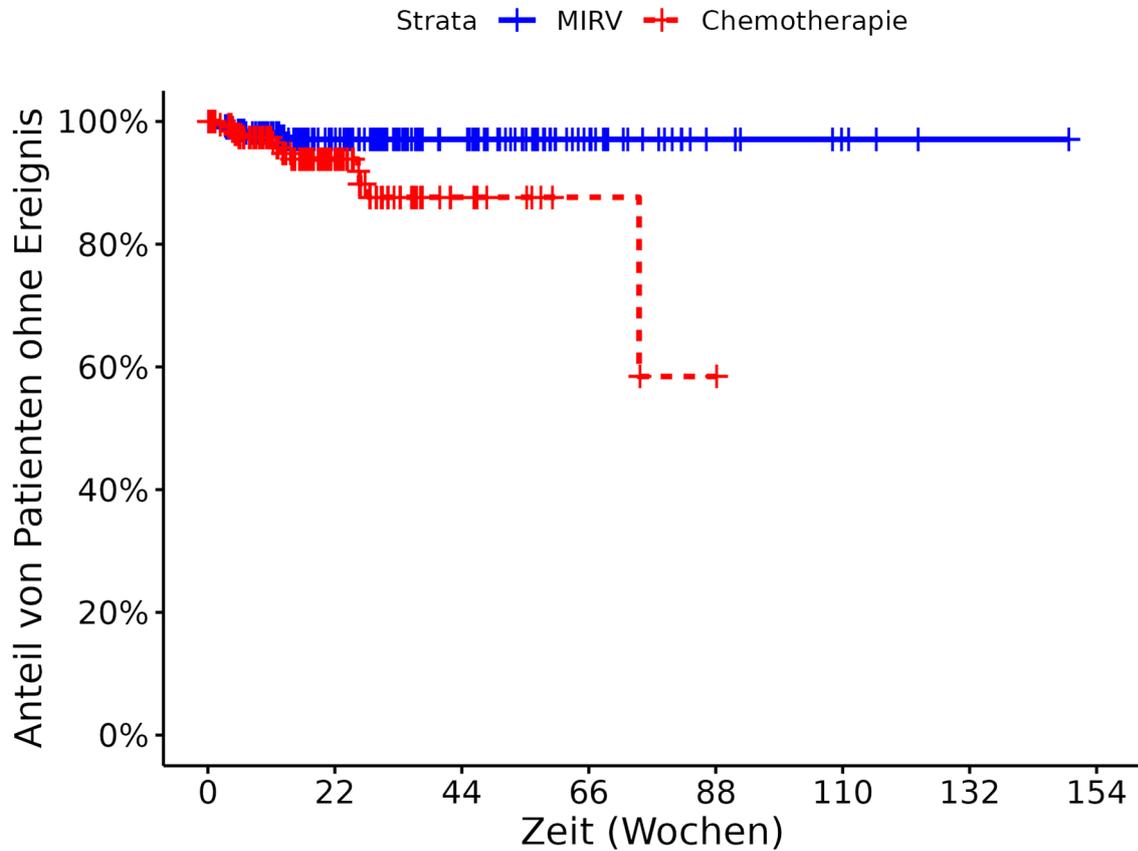


Patienten unter Risiko

MIRV	297	131	69	25	8	4	1	0
Chemotherapie	239	65	12	3	1	0	0	0

2.3.2.7 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.04.04 by PT Fatig

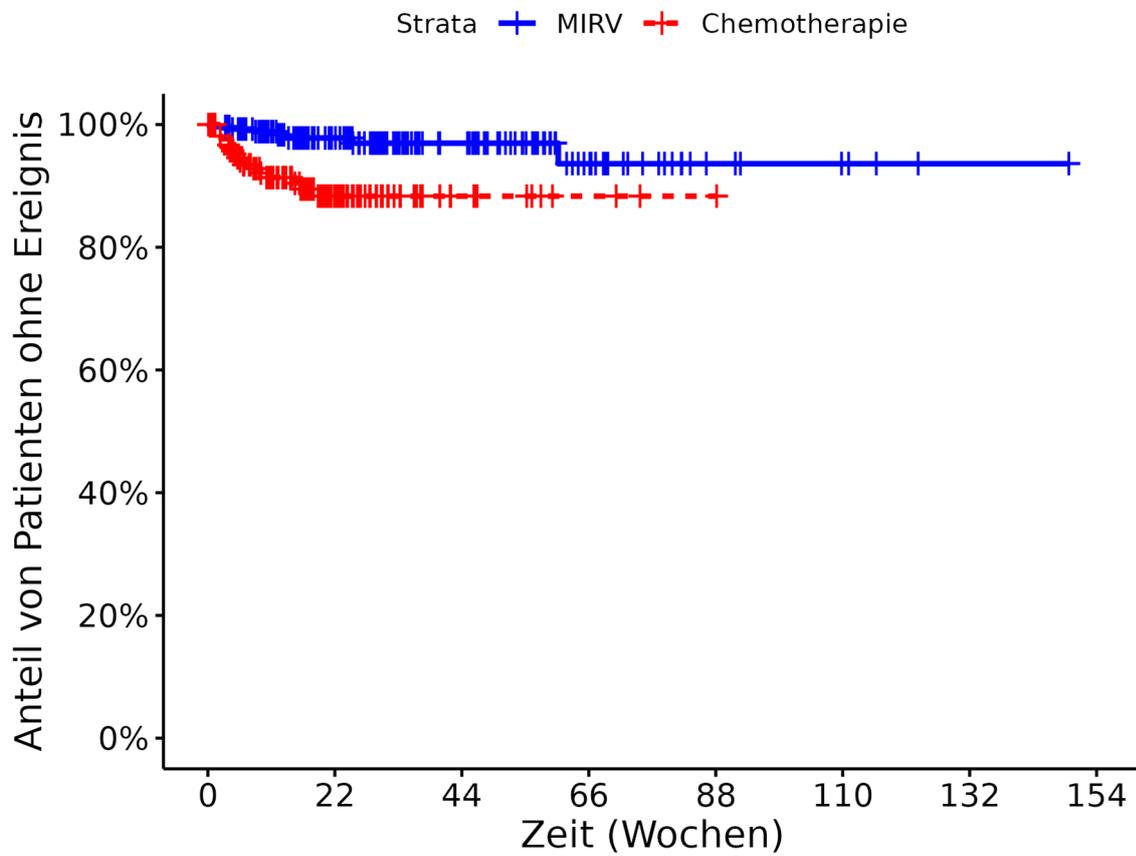


Patienten unter Risiko

MIRV	297	134	69	25	8	4	1	0
Chemotherapie	239	67	12	3	1	0	0	0

2.3.2.8 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.04.04 by SOC 23



Patienten unter Risiko

MIRV	297	131	68	24	7	4	1	0
Chemotherapie	239	64	11	3	1	0	0	0

3. SUE nach SOC und PT

3.1 Studie MIRASOL

3.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	218	207			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	9 (4 %)	14 (7 %)	0,62 [0,271; 1,422] 0,2599	0,61 [0,257; 1,435] 0,2559	-0,03 [-0,068; 0,018] 0,2541
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	13 (6 %)	6 (3 %)	2,09 [0,823; 5,317] 0,1208	2,15 [0,815; 5,692] 0,1216	0,03 [-0,007; 0,071] 0,1114
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	25 (11 %)	27 (13 %)	0,87 [0,521; 1,446] 0,5862	0,85 [0,478; 1,519] 0,5866	-0,02 [-0,080; 0,045] 0,5868
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (2 %)	10 (5 %)	0,38 [0,121; 1,176] 0,0928	0,36 [0,110; 1,180] 0,0918	-0,03 [-0,064; 0,004] 0,0822
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	10 (5 %)	7 (3 %)	1,33 [0,519; 3,402] 0,5531	1,35 [0,500; 3,651] 0,5527	0,01 [-0,026; 0,048] 0,5496

Analysepopulation: Safety

Datenschritt: MIRASOL 27.10.2023

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.

Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

3.1.2 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1.2.1 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	14 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,45 [0,191; 1,056] 0,0623
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,41 [0,520; 3,835] 0,4913
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	25 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	27 (13 %) NA [37,143; NA] (Wochen)	0,61 [0,347; 1,075] 0,0868
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,24 [0,073; 0,763] 0,0102
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	7 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,09 [0,411; 2,878] 0,8651

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

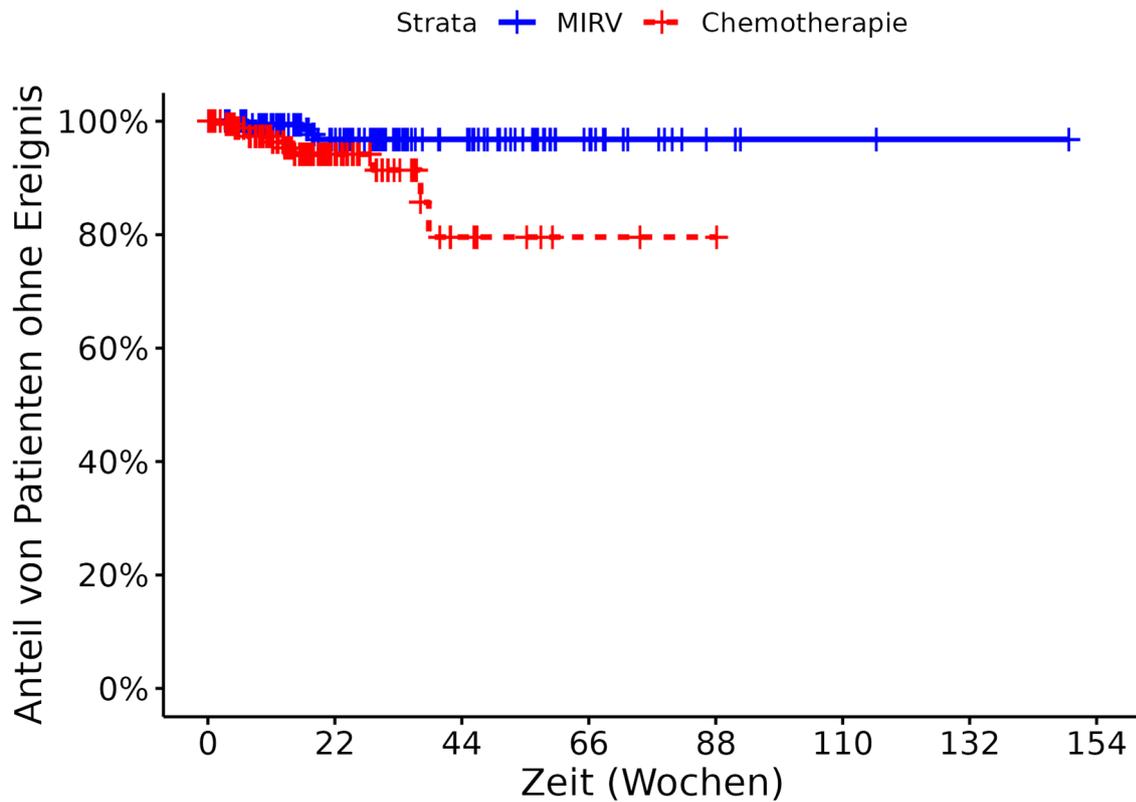
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

3.1.2.2 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.05.04 by PT Smal intestinal obstruction



Patienten unter Risiko

MIRV	218	99	49	17	4	2	1	0
Chemotherapie	207	55	9	2	1	0	0	0

3.2 Studie FORWARD 1

3.2.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.2.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	79	32			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	6 (8 %)	1 (3 %)	2,38 [0,273; 20,730] 0,4328	2,38 [0,286; 19,791] 0,4228	0,04 [-0,043; 0,128] 0,3314
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	7 (9 %)	4 (12 %)	0,68 [0,200; 2,308] 0,5349	0,66 [0,180; 2,411] 0,5290	-0,04 [-0,171; 0,092] 0,5558
Pneumonitis (PT)	3 (4 %)	2 (6 %)	0,63 [0,107; 3,714] 0,6100	0,61 [0,091; 4,044] 0,6042	-0,02 [-0,114; 0,069] 0,6332
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	7 (9 %)	5 (16 %)	0,62 [0,220; 1,752] 0,3677	0,58 [0,174; 1,951] 0,3808	-0,06 [-0,203; 0,083] 0,4140
Darmobstruktion (PT)	4 (5 %)	1 (3 %)	1,89 [0,215; 16,509] 0,5669	1,97 [0,201; 19,201] 0,5612	0,03 [-0,051; 0,103] 0,5051
Dünndarmobstruktion (PT)	0 (0 %)	2 (6 %)	0,29 [0,074; 1,105] 0,0695	0,25 [0,057; 1,101] 0,0669	-0,06 [-0,147; 0,021] 0,1426
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0 (0 %)	2 (6 %)	0,28 [0,073; 1,077] 0,0641	0,25 [0,057; 1,102] 0,0671	-0,06 [-0,150; 0,021] 0,1370
<i>Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population</i>					
<i>Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020</i>					
<i>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</i>					

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	79	32	RR	OR	ARR
<p><i>RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.</i></p> <p><i>Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</i></p>					

3.2.2 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.2.2.1 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	6 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,37 [0,274; 20,493] 0,3907
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	7 (9 %) NA [97,286; NA] (Wochen)	4 (12 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,43 [0,118; 1,564] 0,2165
Pneumonitis (PT)	3 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,48 [0,079; 2,865] 0,4327
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	7 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	5 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,38 [0,117; 1,212] 0,1157
Darmobstruktion (PT)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,04 [0,116; 9,342] 0,9725
Dünndarmobstruktion (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (6 %) NA [45,714; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
<i>Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population</i>			
<i>Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020</i>			

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
<p><i>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</i></p> <p><i>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</i></p> <p><i>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</i></p> <p><i>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</i></p>			

3.3 Meta-Analyse

3.3.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.3.1.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	297	239			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	15 (5 %)	15 (6 %)	0,76 [0,362; 1,590] 0,4650	0,75 [0,351; 1,601] 0,4568	-0,01 [-0,054; 0,025] 0,4611
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	2 (1 %)	10 (4 %)	0,18 [0,042; 0,810] 0,0252	0,18 [0,042; 0,813] 0,0256	-0,03 [-0,061; -0,006] 0,0166
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	20 (7 %)	10 (4 %)	1,40 [0,677; 2,882] 0,3664	1,42 [0,652; 3,105] 0,3758	0,02 [-0,021; 0,057] 0,3631
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	32 (11 %)	32 (13 %)	0,82 [0,521; 1,302] 0,4052	0,80 [0,476; 1,354] 0,4092	-0,02 [-0,081; 0,033] 0,4121
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (1 %)	12 (5 %)	0,30 [0,102; 0,859] 0,0251	0,28 [0,092; 0,864] 0,0267	-0,04 [-0,067; -0,005] 0,0249
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	10 (3 %)	9 (4 %)	0,95 [0,414; 2,196] 0,9121	0,95 [0,388; 2,338] 0,9149	-0,00 [-0,035; 0,031] 0,9151
<i>Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population</i>					
<i>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</i>					
<i>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</i>					
<i>RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.</i>					

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	297	239	RR	OR	ARR
<i>Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</i>					

3.3.2 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

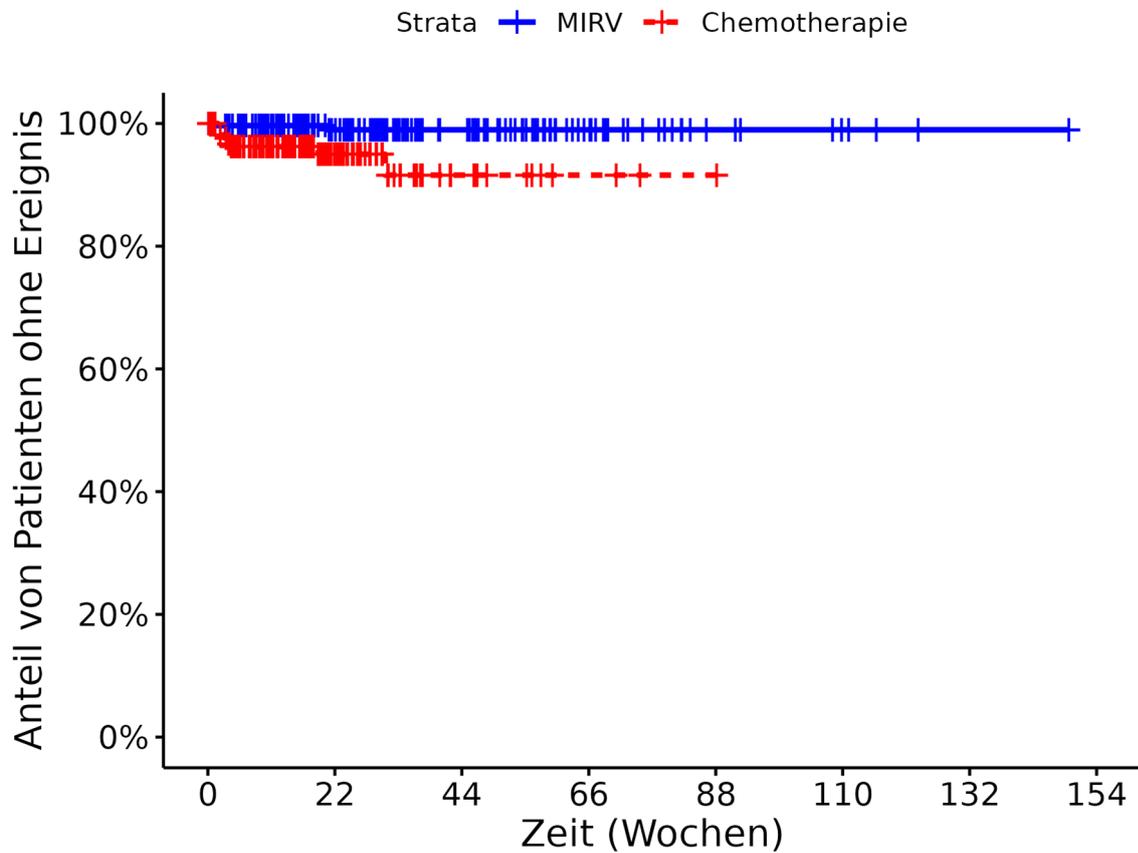
3.3.2.1 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	15 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,59 [0,282; 1,225] 0,1578
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,15 [0,034; 0,707] 0,0046
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	20 (7 %) NA [97,286; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,95 [0,428; 2,115] 0,9036
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	32 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	32 (13 %) NA [38,286; NA] (Wochen)	0,57 [0,339; 0,946] 0,0302
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,18 [0,056; 0,559] 0,0012
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	10 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,76 [0,303; 1,912] 0,5621
<p><i>Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population</i></p> <p><i>Datenschritt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</i></p> <p><i>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</i></p> <p><i>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</i></p> <p><i>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</i></p> <p><i>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</i></p>			

3.3.2.2 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gesamt SOC:

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.05.04 by SOC 03

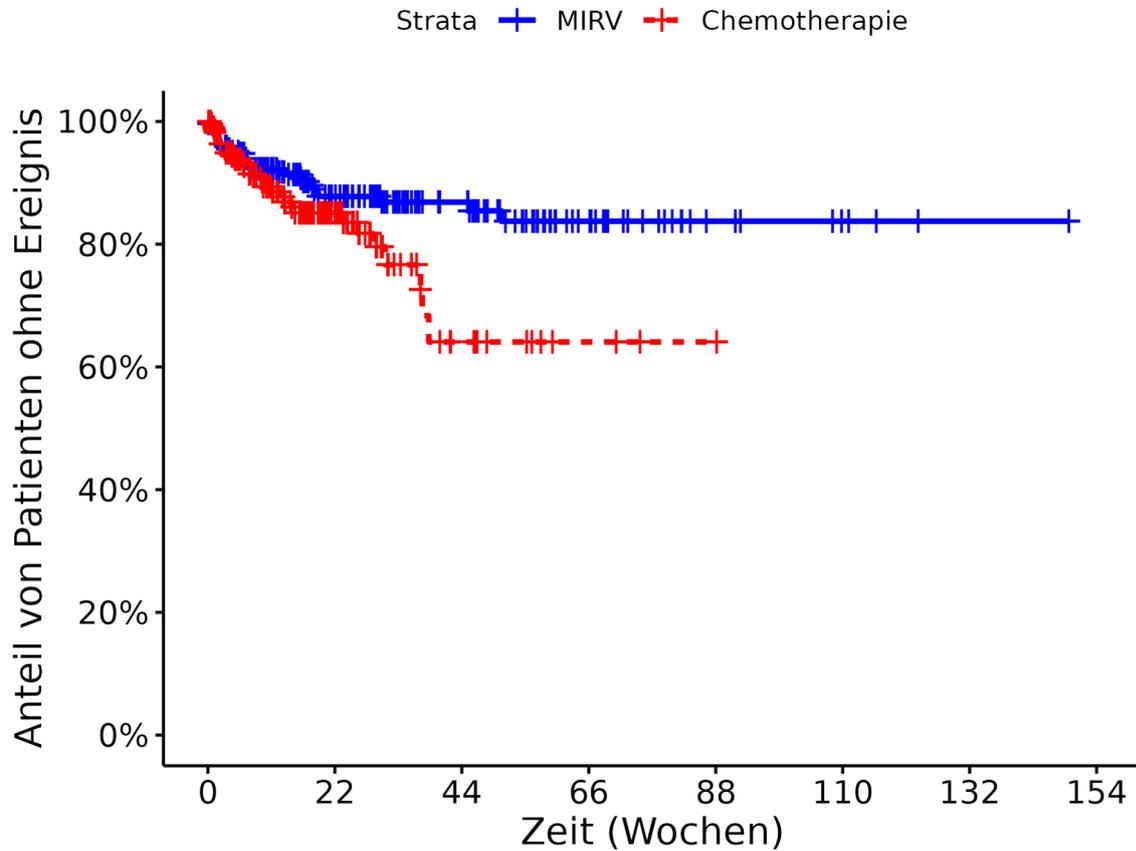


Patienten unter Risiko

MIRV	297	133	69	25	8	4	1	0
Chemotherapie	239	65	12	3	1	0	0	0

3.3.2.3 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.05.04 by SOC 14



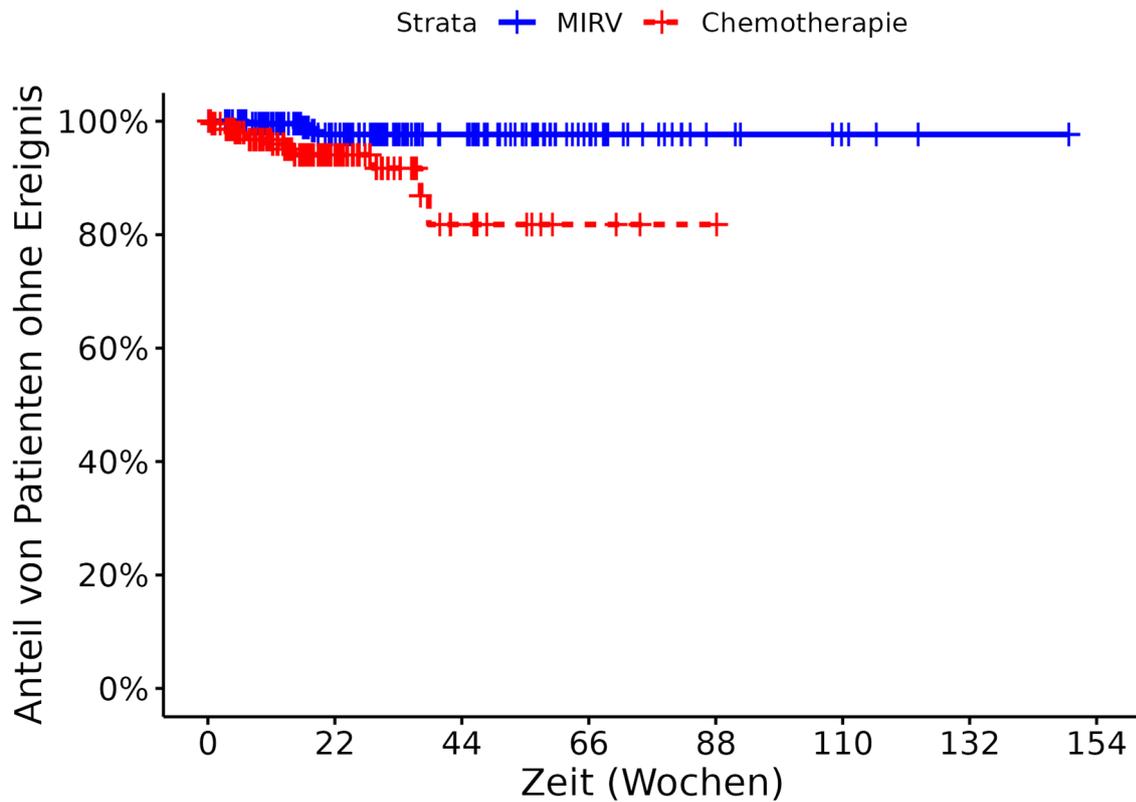
Patienten unter Risiko

MIRV	297	130	68	25	8	4	1	0
Chemotherapie	239	66	11	3	1	0	0	0

3.3.2.4 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot

Kaplan Meier Plot 233.1.3.S.05.04 by PT Smal intestinal obstruction



Patienten unter Risiko

MIRV	297	133	69	25	8	4	1	0
Chemotherapie	239	67	12	3	1	0	0	0

