Anhang 4-I: Ergänzende Sicherheitsendpunkte

Inhaltsverzeichnis

Seite

Anhang 4-I1: MIRASOL 6
Anhang 4-I1.1: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades..... 6
Anhang 4-I1.1.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Analyse..... 6
Anhang 4-I1.1.2: Zeit bis zum ersten UE: Analyse 14
Anhang 4-I1.1.3: Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse..... 17
Anhang 4-I1.1.4: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Analyse 29
Anhang 4-I1.1.5: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse ... 114
Anhang 4-I1.2: Schwere unerwünschte Ereignisse..... 289
Anhang 4-I1.2.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT: Analyse 289
Anhang 4-I1.2.2: Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse..... 292
Anhang 4-I1.2.3: Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse 295
Anhang 4-I1.2.4: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Analyse 307
Anhang 4-I1.2.5: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse 328
Anhang 4-I1.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 384
Anhang 4-I1.3.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT: Analyse..... 384
Anhang 4-I1.3.2: Zeit bis zum ersten SUE: Analyse 386
Anhang 4-I1.3.3: Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse..... 389
Anhang 4-I1.3.4: Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT: Analyse 403
Anhang 4-I1.4: UESI: Augenerkrankungen 409
Anhang 4-I1.4.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Augenerkrankungen 409
Anhang 4-I1.4.2: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen..... 411
Anhang 4-I1.4.3: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse 414
Anhang 4-I1.4.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Augenerkrankungen 426
Anhang 4-I1.4.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen 428
Anhang 4-I1.4.6: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse..... 431
Anhang 4-I1.4.7: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Augenerkrankungen 443
Anhang 4-I1.4.8: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Augenerkrankungen 445
Anhang 4-I1.5: UESI: Periphere Neuropathie 448
Anhang 4-I1.5.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Periphere Neuropathie 448

Anhang 4-I1.5.2: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie 450
Anhang 4-I1.5.3: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie - Subgruppenanalyse 453
Anhang 4-I1.5.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Periphere Neuropathie 468
Anhang 4-I1.5.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Periphere Neuropathie 470
Anhang 4-I1.5.6: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Periphere Neuropathie 473
Anhang 4-I1.5.7: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Periphere Neuropathie 475
Anhang 4-I1.6: UESI: Pneumonitis 478
Anhang 4-I1.6.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Pneumonitis .. 478
Anhang 4-I1.6.2: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis 480
Anhang 4-I1.6.3: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse 483
Anhang 4-I1.6.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Pneumonitis 495
Anhang 4-I1.6.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Pneumonitis 497
Anhang 4-I1.6.6: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Pneumonitis 500
Anhang 4-I1.6.7: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Pneumonitis 502
Anhang 4-I1.7: Therapieabbruch aufgrund UE 505
Anhang 4-I1.7.1: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT 505
Anhang 4-I1.7.2: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse 510
Anhang 4-I1.7.3: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse 513
Anhang 4-I1.8: UE, die zum Tod führen 524
Anhang 4-I1.8.1: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führen nach SOC und PT 524
Anhang 4-I1.8.2: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen: Analyse 527
Anhang 4-I1.8.3: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen nach SOC und PT 530
Anhang 4-I2: FORWARD 1 550
Anhang 4-I2.1: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades 550
Anhang 4-I2.1.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Analyse 550
Anhang 4-I2.1.2: Zeit bis zum ersten UE: Analyse 557
Anhang 4-I2.1.3: Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse 560
Anhang 4-I2.1.4: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Analyse 570
Anhang 4-I2.1.5: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse ... 637
Anhang 4-I2.2: Schwere unerwünschte Ereignisse 678
Anhang 4-I2.2.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT: Analyse 678
Anhang 4-I2.2.2: Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse 682
Anhang 4-I2.2.3: Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse 685

Anhang 4-I2.2.4: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Analyse 693
Anhang 4-I2.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 718
Anhang 4-I2.3.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT: Analyse 718
Anhang 4-I2.3.2: Zeit bis zum ersten SUE: Analyse 721
Anhang 4-I2.3.3: Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse 724
Anhang 4-I2.3.4: Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT: Analyse 732
Anhang 4-I2.4: UESI: Augenerkrankungen 742
Anhang 4-I2.4.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Augenerkrankungen 742
Anhang 4-I2.4.2: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen 744
Anhang 4-I2.4.3: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse 747
Anhang 4-I2.4.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Augenerkrankungen 757
Anhang 4-I2.4.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen 759
Anhang 4-I2.5: UESI: Periphere Neuropathie 762
Anhang 4-I2.5.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Periphere Neuropathie 762
Anhang 4-I2.5.2: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie 764
Anhang 4-I2.5.3: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie - Subgruppenanalyse 767
Anhang 4-I2.5.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Periphere Neuropathie 777
Anhang 4-I2.5.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Periphere Neuropathie 779
Anhang 4-I2.6: UESI: Pneumonitis 782
Anhang 4-I2.6.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Pneumonitis .. 782
Anhang 4-I2.6.2: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis 784
Anhang 4-I2.6.3: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse 787
Anhang 4-I2.6.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Pneumonitis 791
Anhang 4-I2.6.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Pneumonitis 793
Anhang 4-I2.6.6: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Pneumonitis 796
Anhang 4-I2.6.7: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Pneumonitis 798
Anhang 4-I2.7: Therapieabbruch aufgrund UE 801
Anhang 4-I2.7.1: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT 801
Anhang 4-I2.7.2: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse 804
Anhang 4-I2.8: UE, die zum Tod führen 807
Anhang 4-I2.8.1: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führen nach SOC und PT 807
Anhang 4-I2.8.2: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen: Analyse 809
Anhang 4-I2.8.3: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen nach SOC und PT 812

Anhang 4-I3: Meta-Analyse (MIRASOL + FORWARD 1)..... 816
Anhang 4-I3.1: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades..... 816
Anhang 4-I3.1.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Analyse..... 816
Anhang 4-I3.1.2: Zeit bis zum ersten UE: Analyse 825
Anhang 4-I3.1.3: Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse..... 828
Anhang 4-I3.1.4: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Analyse 841
Anhang 4-I3.1.5: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse ... 940
Anhang 4-I3.2: Schwere unerwünschte Ereignisse..... 1153
Anhang 4-I3.2.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT: Analyse 1153
Anhang 4-I3.2.2: Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse..... 1158
Anhang 4-I3.2.3: Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse 1161
Anhang 4-I3.2.4: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Analyse 1174
Anhang 4-I3.2.5: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse 1196
Anhang 4-I3.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 1257
Anhang 4-I3.3.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT: Analyse..... 1257
Anhang 4-I3.3.2: Zeit bis zum ersten SUE: Analyse 1259
Anhang 4-I3.3.3: Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse..... 1262
Anhang 4-I3.3.4: Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT: Analyse 1277
Anhang 4-I3.3.5: Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse . 1284
Anhang 4-I3.4: UESI: Augenerkrankungen 1304
Anhang 4-I3.4.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Augenerkrankungen 1304
Anhang 4-I3.4.2: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen..... 1306
Anhang 4-I3.4.3: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse 1309
Anhang 4-I3.4.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Augenerkrankungen 1322
Anhang 4-I3.4.5: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse 1324
Anhang 4-I3.4.6: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen 1336
Anhang 4-I3.4.7: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse..... 1339
Anhang 4-I3.4.8: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Augenerkrankungen 1352
Anhang 4-I3.4.9: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Augenerkrankungen 1354
Anhang 4-I3.5: UESI: Periphere Neuropathie 1356
Anhang 4-I3.5.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Periphere Neuropathie 1356
Anhang 4-I3.5.2: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie..... 1358

Anhang 4-I3.5.3: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie - Subgruppenanalyse 1361
Anhang 4-I3.5.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Periphere Neuropathie 1379
Anhang 4-I3.5.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Periphere Neuropathie 1381
Anhang 4-I3.5.6: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Periphere Neuropathie - Subgruppenanalyse 1384
Anhang 4-I3.6: UESI: Pneumonitis 1386
Anhang 4-I3.6.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Pneumonitis 1386
Anhang 4-I3.6.2: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis 1388
Anhang 4-I3.6.3: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse 1391
Anhang 4-I3.6.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Pneumonitis 1404
Anhang 4-I3.6.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Pneumonitis 1406
Anhang 4-I3.6.6: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse 1409
Anhang 4-I3.6.7: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Pneumonitis 1411
Anhang 4-I3.6.8: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Pneumonitis 1413
Anhang 4-I3.6.9: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse 1416
Anhang 4-I3.7: Therapieabbruch aufgrund UE 1418
Anhang 4-I3.7.1: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT 1418
Anhang 4-I3.7.2: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse 1421
Anhang 4-I3.7.3: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse 1424
Anhang 4-I3.8: UE, die zum Tod führen 1436
Anhang 4-I3.8.1: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führen nach SOC und PT 1436
Anhang 4-I3.8.2: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen: Analyse 1438
Anhang 4-I3.8.3: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen: Subgruppenanalyse 1441
Anhang 4-I3.8.4: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen nach SOC und PT 1443
Anhang 4-I3.8.5: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen nach SOC und PT - Subgruppenanalyse 1446

Anhang 4-I1: MIRASOL

Anhang 4-I1.1: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades

Anhang 4-I1.1.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Analyse

1. 233.1.1.S.01.02 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1. 233.1.1.S.01.02 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			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**68 (31 %)**	**57 (28 %)**	**1,15 [0,852; 1,548] 0,3649**	**1,21 [0,799; 1,842] 0,3632**	**0,04 [-0,046; 0,127] 0,3619**
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)	17 (8 %)	17 (8 %)	0,95 [0,497; 1,820] 0,8798	0,95 [0,469; 1,913] 0,8795	-0,00 [-0,056; 0,048] 0,8796
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**49 (22 %)**	**105 (51 %)**	**0,44 [0,333; 0,587] < 0,0001**	**0,29 [0,190; 0,436] < 0,0001**	**-0,28 [-0,371; -0,194] < 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)	3 (1 %)	11 (5 %)	0,26 [0,074; 0,933] 0,0386	0,25 [0,069; 0,920] 0,0370	-0,04 [-0,073; -0,005] 0,0261
Neutropenie (PT)	25 (11 %)	60 (29 %)	0,40 [0,258; 0,608] < 0,0001	0,32 [0,191; 0,534] < 0,0001	-0,17 [-0,250; -0,100] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	18 (8 %)	34 (16 %)	0,50 [0,284; 0,871] 0,0145	0,48 [0,275; 0,847] 0,0112	-0,08 [-0,148; -0,018] 0,0122
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	**75 (34 %)**	**76 (37 %)**	**0,94 [0,730; 1,218] 0,6522**	**0,91 [0,613; 1,358] 0,6523**	**-0,02 [-0,112; 0,070] 0,6524**

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
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 %)	15 (7 %)	0,87 [0,434; 1,744] 0,6939	0,86 [0,403; 1,832] 0,6942	-0,01 [-0,057; 0,038] 0,6948
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)	**117 (54 %)**	**70 (34 %)**	**1,61 [1,285; 2,015] < 0,0001**	**2,41 [1,605; 3,619] < 0,0001**	**0,20 [0,113; 0,294] < 0,0001**
Dysgeusie (PT)	12 (6 %)	10 (5 %)	1,17 [0,518; 2,657] 0,7008	1,19 [0,493; 2,871] 0,6991	0,01 [-0,033; 0,049] 0,6981
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)	48 (22 %)	30 (14 %)	1,54 [1,017; 2,325] 0,0412	1,72 [1,026; 2,868] 0,0394	0,08 [0,005; 0,149] 0,0358
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)	**125 (57 %)**	**18 (9 %)**	**6,52 [4,139; 10,268] < 0,0001**	**14,29 [8,144; 25,076] < 0,0001**	**0,48 [0,408; 0,560] < 0,0001**
Katarakt (PT)	37 (17 %)	1 (0,5 %)	33,72 [4,840; 234,873] 0,0004	44,05 [5,817; 333,547] 0,0002	0,16 [0,114; 0,215] < 0,0001

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Trockenes Auge (PT)	64 (29 %)	5 (2 %)	12,04 [4,962; 29,240] < 0,0001	16,05 [6,311; 40,830] < 0,0001	0,27 [0,206; 0,334] < 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)	72 (33 %)	0 (0 %)	18,32 [6,783; 49,499] < 0,0001	26,84 [9,613; 74,966] < 0,0001	0,33 [0,268; 0,393] < 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)	94 (43 %)	5 (2 %)	17,56 [7,334; 42,062] < 0,0001	32,93 [12,680; 85,516] < 0,0001	0,41 [0,336; 0,474] < 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)	**27 (12 %)**	**22 (11 %)**	**1,19 [0,703; 2,004] 0,5210**	**1,22 [0,666; 2,231] 0,5210**	**0,02 [-0,040; 0,080] 0,5197**
Hypertonie (PT)	12 (6 %)	8 (4 %)	1,43 [0,603; 3,411] 0,4154	1,47 [0,584; 3,681] 0,4157	0,02 [-0,023; 0,057] 0,4107
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**68 (31 %)**	**60 (29 %)**	**1,09 [0,817; 1,458] 0,5533**	**1,13 [0,749; 1,716] 0,5539**	**0,03 [-0,061; 0,114] 0,5533**

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Husten (PT)	23 (11 %)	14 (7 %)	1,57 [0,833; 2,946] 0,1635	1,64 [0,819; 3,287] 0,1626	0,04 [-0,015; 0,092] 0,1566
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)	17 (8 %)	1 (0,5 %)	15,77 [2,155; 115,430] 0,0066	15,77 [2,209; 112,602] 0,0060	0,07 [0,036; 0,110] 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**156 (72 %)**	**139 (67 %)**	**1,06 [0,937; 1,206] 0,3411**	**1,22 [0,808; 1,849] 0,3414**	**0,04 [-0,045; 0,130] 0,3408**
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 %)	32 (15 %)	2,01 [1,385; 2,924] 0,0002	2,45 [1,532; 3,926] 0,0002	0,16 [0,078; 0,237] 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 %)	37 (18 %)	1,61 [1,120; 2,316] 0,0101	1,83 [1,159; 2,879] 0,0094	0,11 [0,029; 0,190] 0,0080
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 %)**	**4 (2 %)**	**3,29 [1,101; 9,843] 0,0330**	**3,43 [1,113; 10,561] 0,0318**	**0,04 [0,007; 0,082] 0,0203**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**37 (17 %)**	**76 (37 %)**	**0,46 [0,330; 0,654] < 0,0001**	**0,35 [0,223; 0,552] < 0,0001**	**-0,20 [-0,278; -0,114] < 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)	**76 (35 %)**	**51 (25 %)**	**1,41 [1,046; 1,892] 0,0238**	**1,64 [1,070; 2,506] 0,0230**	**0,10 [0,015; 0,187] 0,0212**
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)	21 (10 %)	17 (8 %)	1,16 [0,631; 2,135] 0,6309	1,18 [0,604; 2,294] 0,6316	0,01 [-0,041; 0,068] 0,6305
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 %)**	**16 (8 %)**	**0,65 [0,312; 1,376] 0,2637**	**0,63 [0,285; 1,408] 0,2624**	**-0,03 [-0,073; 0,020] 0,2606**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**123 (56 %)**	**116 (56 %)**	**1,01 [0,857; 1,194] 0,8931**	**1,03 [0,696; 1,516] 0,8929**	**0,01 [-0,087; 0,099] 0,8929**
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 %)	13 (6 %)	1,03 [0,499; 2,145] 0,9272	1,04 [0,476; 2,258] 0,9274	0,00 [-0,044; 0,049] 0,9273
Untersuchungen (SOC)	**65 (30 %)**	**48 (23 %)**	**1,30 [0,940; 1,802] 0,1129**	**1,42 [0,922; 2,193] 0,1114**	**0,07 [-0,015; 0,153] 0,1077**

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)	21 (10 %)	7 (3 %)	2,96 [1,261; 6,936] 0,0127	3,17 [1,300; 7,706] 0,0111	0,06 [0,018; 0,110] 0,0067
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)	**28 (13 %)**	**20 (10 %)**	**1,35 [0,790; 2,313] 0,2719**	**1,41 [0,764; 2,609] 0,2714**	**0,03 [-0,026; 0,093] 0,2672**

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.1.2: Zeit bis zum ersten UE: Analyse

2. 233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE

2.1. 233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Analyse

MIRASOL	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**218**	**207**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten UE			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	1,06 [0,871; 1,301] 0,5419
Ereignisse (%)	211 (97 %)	194 (94 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,50 [0,286; 0,857]	1,00 [0,857; 1,143]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

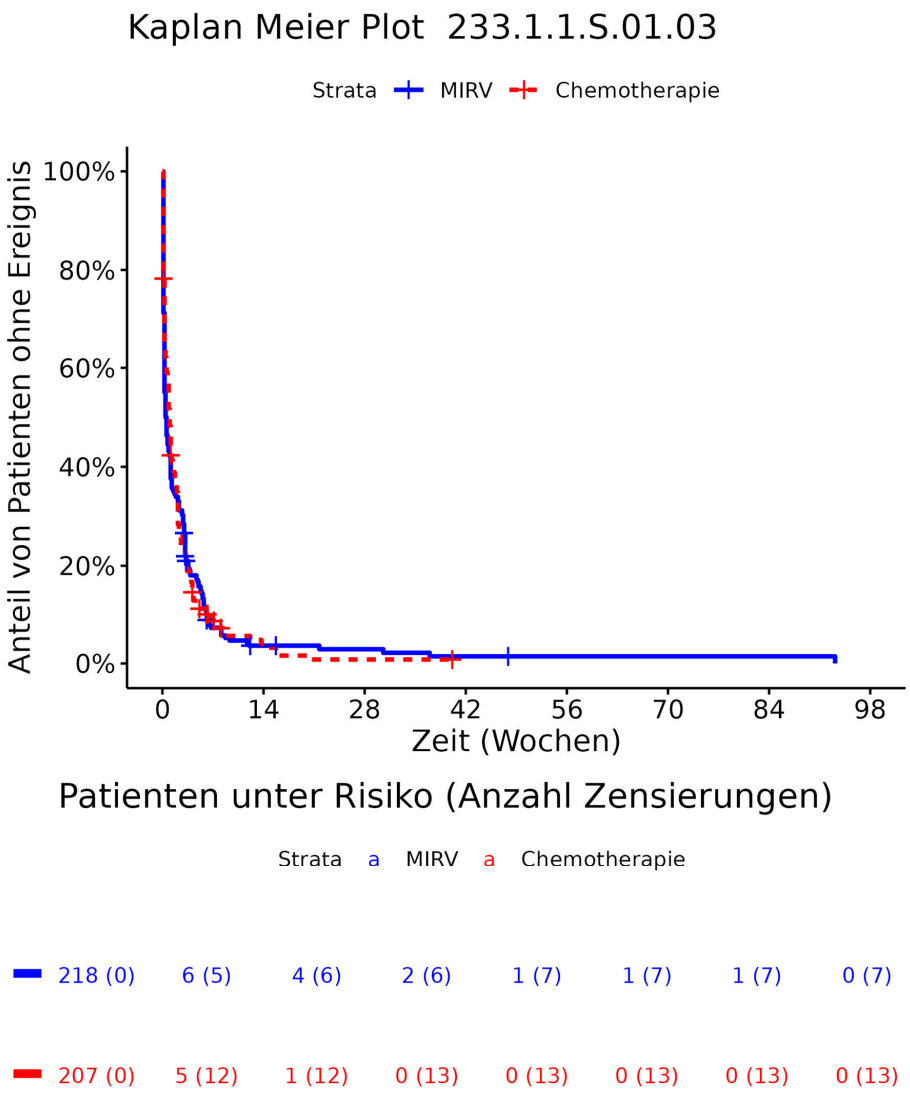
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

2.2.233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.1.3: Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse

2.3.233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2685
Region	0,7785
Stadium bei der Diagnose	0,3925
BRCA Status	0,9702
Baseline ECOG PS	0,9803
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,7202
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2311
Letztes Platin-freies Intervall	0,7928
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7310
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Alter			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	109 (95 %)	110 (92 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,71 [0,286; 1,286]	1,00 [0,429; 1,714]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,95 [0,731; 1,247] 0,7327	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	102 (99 %)	84 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,714]	1,00 [0,714; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,15 [0,863; 1,544] 0,3332	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.5.233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Region			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	64 (98 %)	48 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,143]	1,00 [0,571; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,19 [0,814; 1,743] 0,3659	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	147 (96 %)	146 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,57 [0,286; 1,143]	1,00 [0,571; 1,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,99 [0,790; 1,253] 0,9643	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.6. 233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	137 (97 %)	135 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,57 [0,286; 1,143]	1,14 [0,857; 1,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,11 [0,875; 1,410] 0,3900	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	69 (96 %)	56 (93 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,286]	0,71 [0,286; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,617; 1,258] 0,4872	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.7.233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
BRCA Status			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	27 (100 %)	33 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,71 [0,143; 1,714]	0,86 [0,286; 1,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,620; 1,738] 0,8863	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	184 (96 %)	161 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,857]	1,00 [0,857; 1,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,842; 1,289] 0,7046	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.8.233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Baseline ECOG PS			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	124 (97 %)	105 (93 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,93 [0,429; 1,429]	1,14 [0,857; 1,714]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,827; 1,396] 0,5888	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	87 (97 %)	86 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,29 [0,286; 0,571]	1,00 [0,429; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,09 [0,801; 1,470] 0,5980	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.9.233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	30 (97 %)	27 (93 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,86 [0,143; 3,571]	0,86 [0,143; 1,714]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,489; 1,414] 0,4957	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	87 (98 %)	78 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,857]	0,86 [0,286; 1,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,770; 1,427] 0,7640	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	94 (96 %)	89 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,286]	1,57 [0,857; 2,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,825; 1,479] 0,5043	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.10. 233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	129 (96 %)	125 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	1,14 [0,714; 1,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,16 [0,907; 1,486] 0,2367	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	82 (98 %)	69 (92 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,86 [0,286; 2,143]	0,86 [0,571; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,92 [0,663; 1,266] 0,5942	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.11. 233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	79 (95 %)	86 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,143]	1,00 [0,571; 1,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,735; 1,360] 0,9973	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	132 (98 %)	108 (93 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,57 [0,286; 1,000]	1,00 [0,571; 1,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,815; 1,361] 0,6925	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.12. 233.1.1.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	78 (98 %)	69 (91 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,86 [0,286; 1,571]	1,00 [0,571; 2,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,99 [0,715; 1,373] 0,9544	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	84 (95 %)	78 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,000]	0,86 [0,286; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,721; 1,342] 0,9179	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	49 (98 %)	47 (96 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,857]	1,14 [0,857; 2,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,836; 1,878] 0,2749	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.1.4: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Analyse

3. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1. 233.1.1.S.01.04 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)	**68 (31 %) 45,57 [34,286; NA] (Wochen)**	**57 (28 %) 35,43 [22,429; NA] (Wochen)**	**0,79 [0,553; 1,142] 0,2154**
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)	17 (8 %) NA [116,429; NA] (Wochen)	17 (8 %) 56,43 [56,429; NA] (Wochen)	0,57 [0,281; 1,158] 0,1200
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**49 (22 %) NA [93,143; 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)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [44,143; NA] (Wochen)	0,20 [0,054; 0,709] 0,0055
Neutropenie (PT)	25 (11 %) NA [93,143; NA] (Wochen)	60 (29 %) NA [31,143; NA] (Wochen)	0,27 [0,170; 0,441] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	34 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,32 [0,176; 0,577] 0,0001

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	218	207	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	**75 (34 %) 73,14 [48,429; NA] (Wochen)**	**76 (37 %) 26,14 [15,143; 40,857] (Wochen)**	**0,73 [0,526; 1,016] 0,0619**
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)	15 (7 %) NA [43,286; NA] (Wochen)	0,59 [0,275; 1,245] 0,1641
Hypomagnesiämie (PT)	10 (5 %) NA [NA; 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)	**117 (54 %) 9,14 [7,000; 17,143] (Wochen)**	**70 (34 %) 28,43 [12,143; NA] (Wochen)**	**1,50 [1,112; 2,025] 0,0072**
Dysgeusie (PT)	12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,98 [0,413; 2,314] 0,9598
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)	48 (22 %) NA [NA; NA] (Wochen)	30 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,32 [0,835; 2,101] 0,2293

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)	**125 (57 %) 9,29 [8,143; 13,286] (Wochen)**	**18 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**7,48 [4,539; 12,338] < 0,0001**
Katarakt (PT)	37 (17 %) 98,43 [52,857; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	18,13 [2,456; 133,849] < 0,0001
Trockenes Auge (PT)	64 (29 %) 98,43 [37,143; NA] (Wochen)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11,05 [4,422; 27,593] < 0,0001
Augenschmerzen (PT)	21 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15,47 [2,062; 116,043] 0,0001
Keratitis (PT)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,0095
Keratopathie (PT)	72 (33 %) 58,14 [37,000; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] < 0,0001
Photophobie (PT)	42 (19 %) NA [71,286; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	29,52 [4,046; 215,339] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	94 (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
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**218**	**207**	
Sehschärfe vermindert (PT)	29 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] < 0,0001
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)	**27 (12 %) NA [74,143; NA] (Wochen)**	**22 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**0,94 [0,524; 1,667] 0,8202**
Hypertonie (PT)	12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,11 [0,443; 2,774] 0,8245
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**68 (31 %) 40,14 [34,286; NA] (Wochen)**	**60 (29 %) 37,14 [27,286; NA] (Wochen)**	**0,72 [0,499; 1,025] 0,0686**
Husten (PT)	23 (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)	17 (8 %) 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)**	**139 (67 %) 4,14 [2,571; 5,571] (Wochen)**	**1,02 [0,808; 1,288] 0,8689**
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 [127,857; NA] (Wochen)	32 (15 %) NA [43,571; NA] (Wochen)	1,80 [1,178; 2,764] 0,0054
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)	37 (18 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,57 [1,046; 2,370] 0,0274
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
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
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)**	**4 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**2,11 [0,672; 6,600] 0,1786**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**37 (17 %) 134,14 [88,143; 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)	**76 (35 %) 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
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
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)	21 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,85 [0,441; 1,623] 0,6157
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)**	**16 (8 %) 119,57 [NA; NA] (Wochen)**	**0,46 [0,208; 1,034] 0,0561**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**123 (56 %) 12,86 [7,429; 21,143] (Wochen)**	**116 (56 %) 8,14 [6,000; 11,714] (Wochen)**	**0,88 [0,676; 1,136] 0,3186**
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
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**218**	**207**	
Fieber (PT)	14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,87 [0,407; 1,875] 0,7291
Untersuchungen (SOC)	**65 (30 %) 85,29 [44,000; NA] (Wochen)**	**48 (23 %) 55,29 [55,286; NA] (Wochen)**	**0,94 [0,638; 1,385] 0,7548**
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)	2,08 [0,963; 4,488] 0,0507
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4 (2 %) NA [49,000; NA] (Wochen)	1,41 [0,427; 4,680] 0,5641
Gewicht erniedrigt (PT)	21 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	7 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,13 [0,887; 5,115] 0,0758
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)	**28 (13 %) NA [86,714; NA] (Wochen)**	**20 (10 %) 60,00 [60,000; NA] (Wochen)**	**0,99 [0,541; 1,796] 0,9628**

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

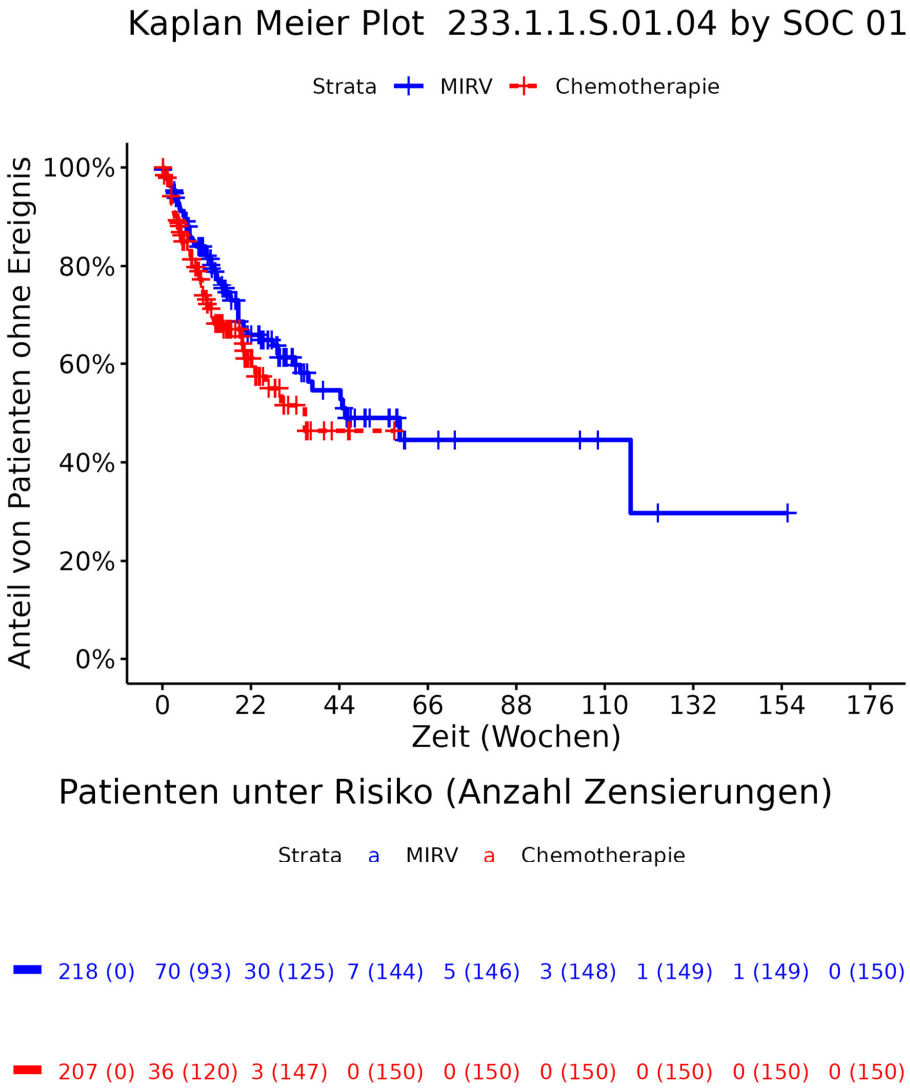
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

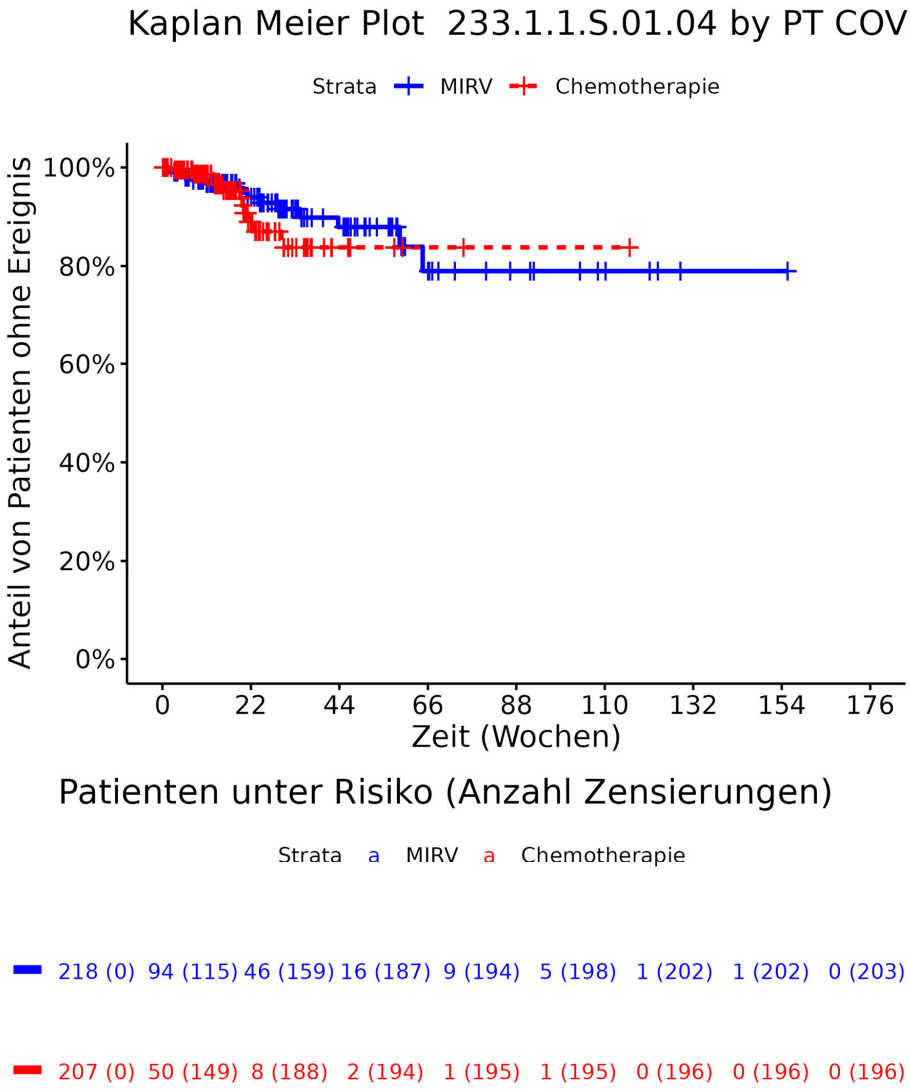
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

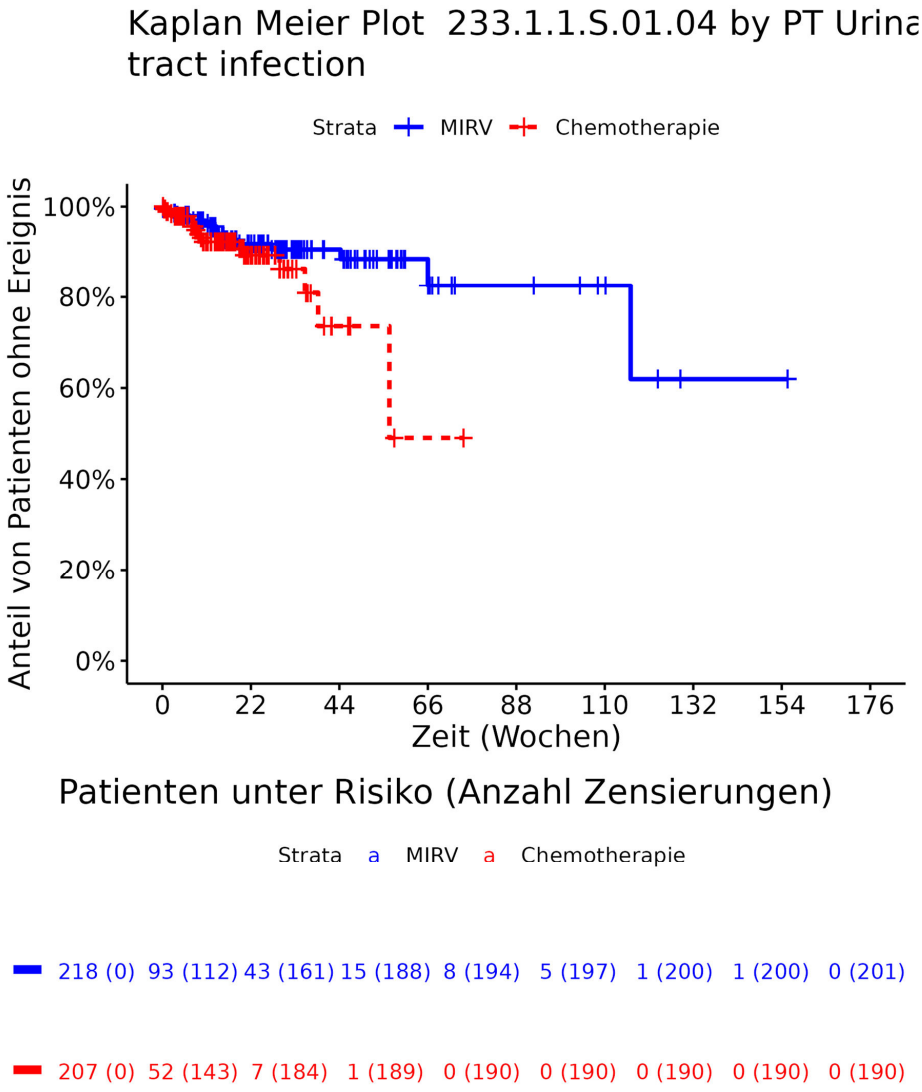
3.2. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



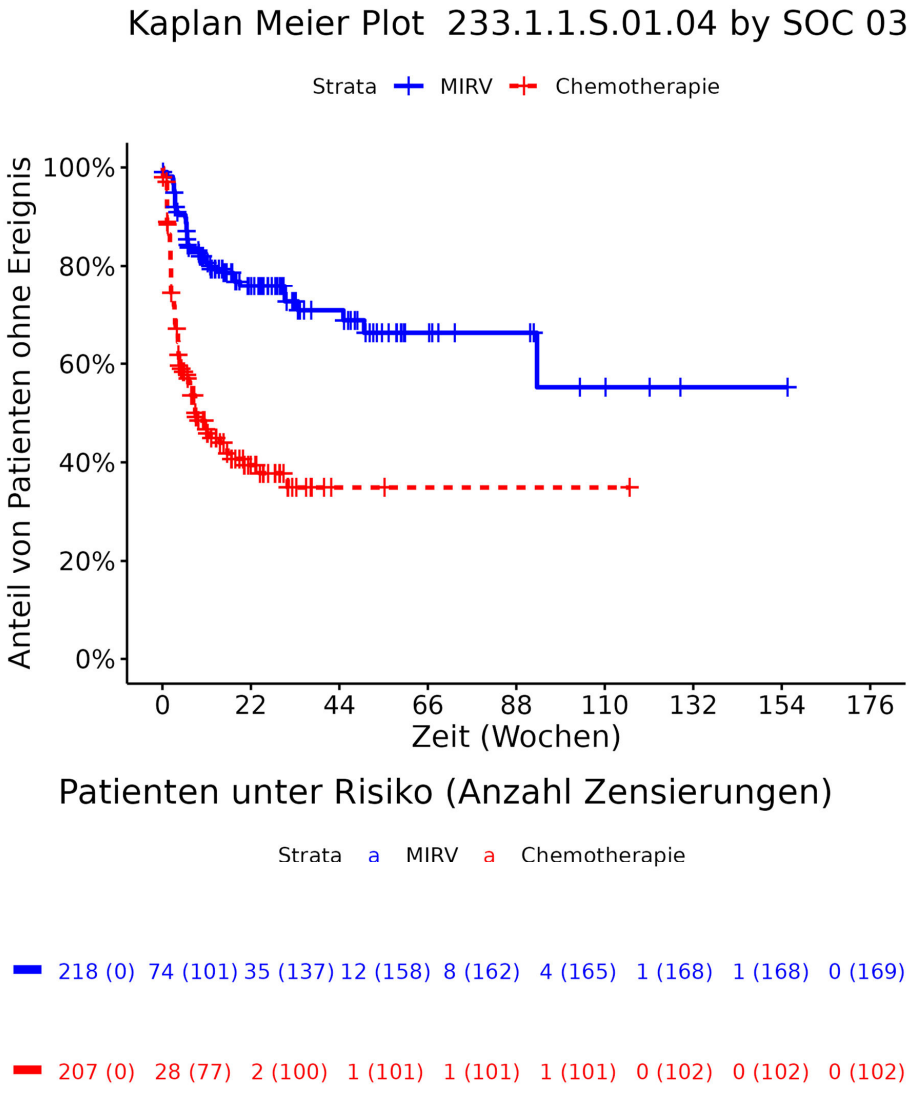
3.3. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: COVID-19: Kaplan-Meier-Plot



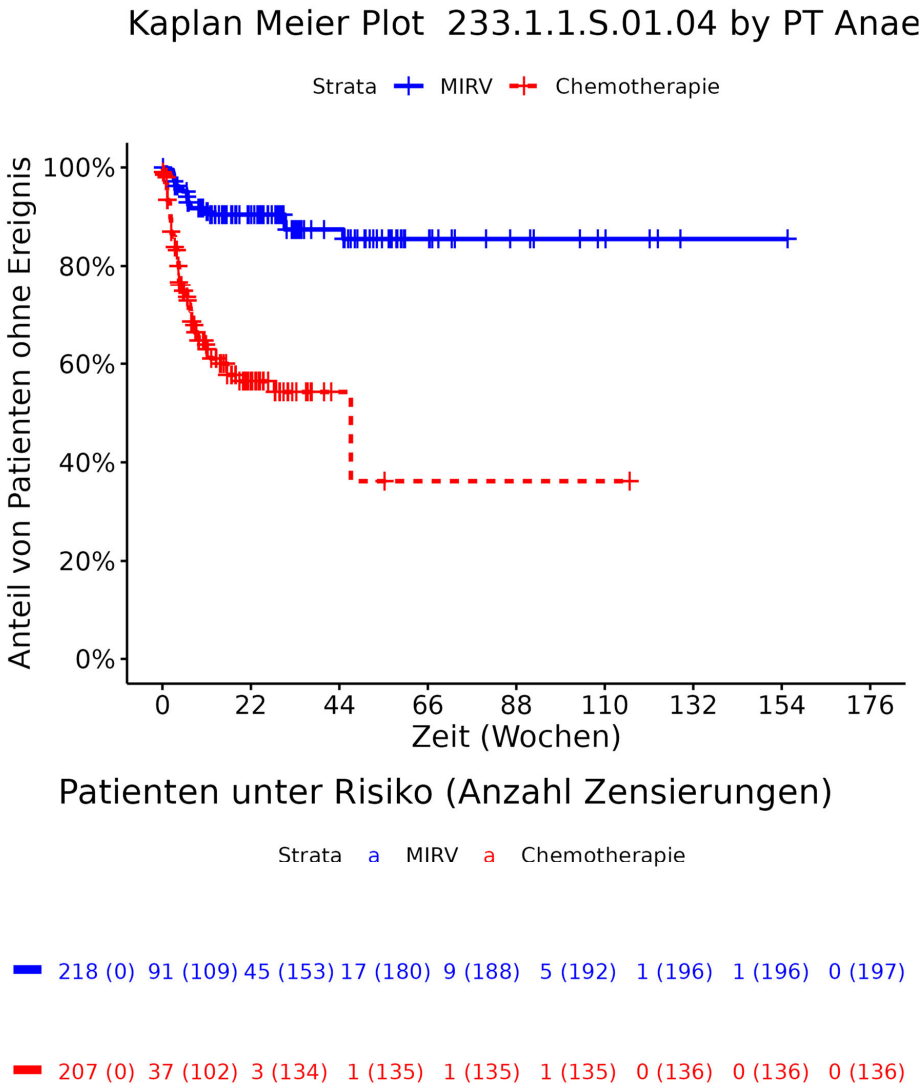
3.4. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Harnwegsinfektion: Kaplan-Meier-Plot



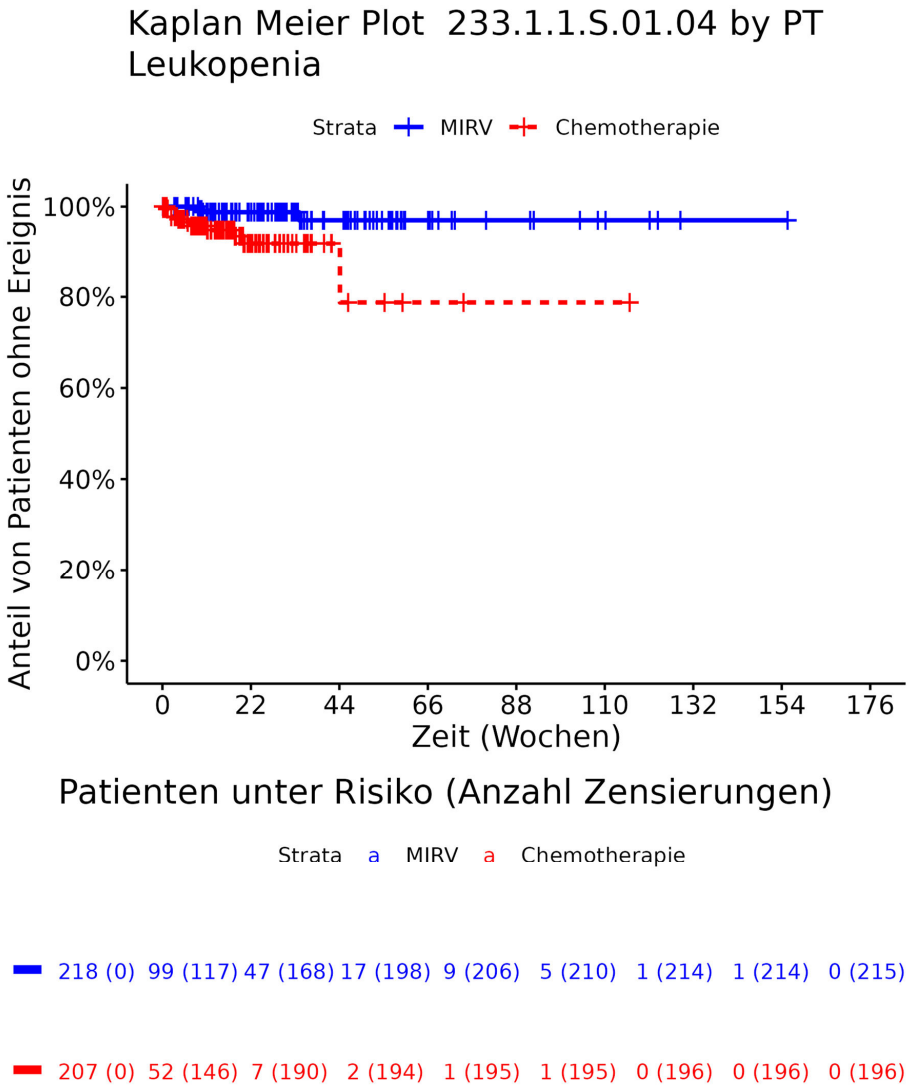
3.5. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



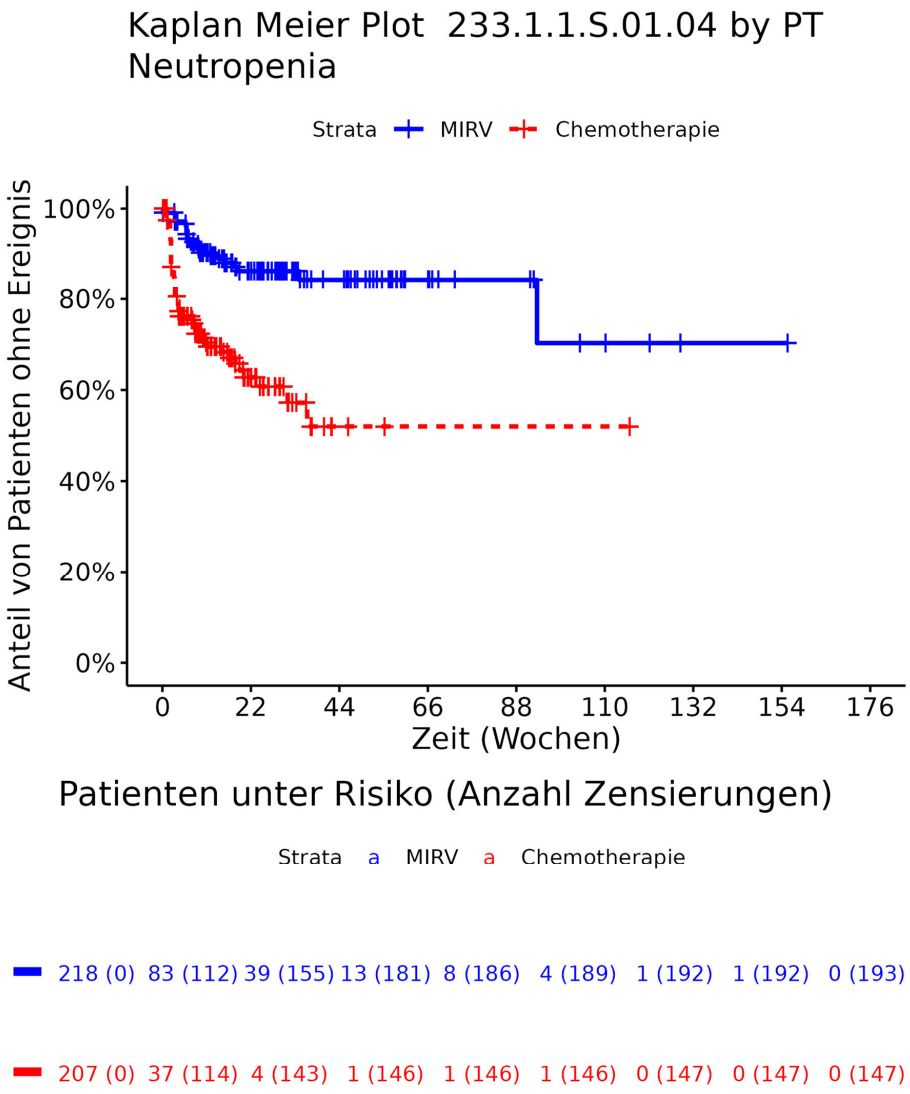
3.6. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot



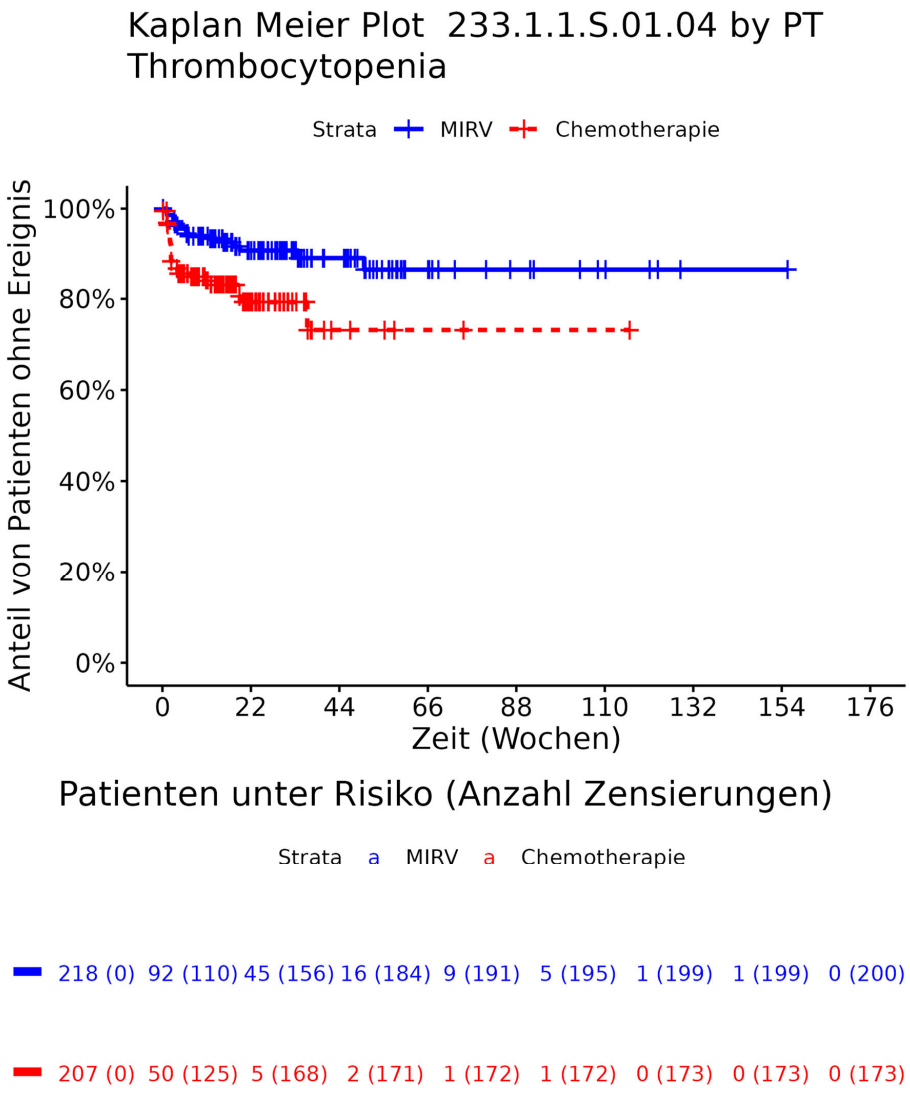
3.7. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie: Kaplan-Meier-Plot



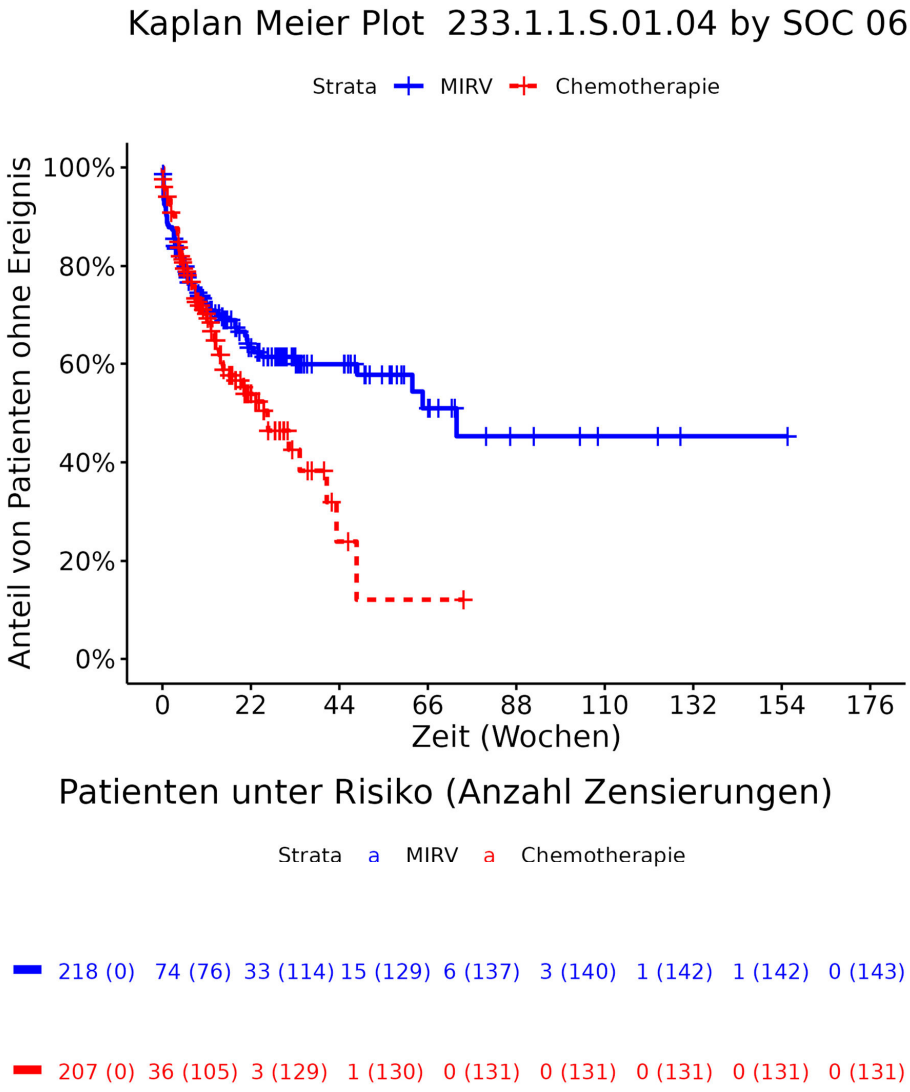
3.8. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot



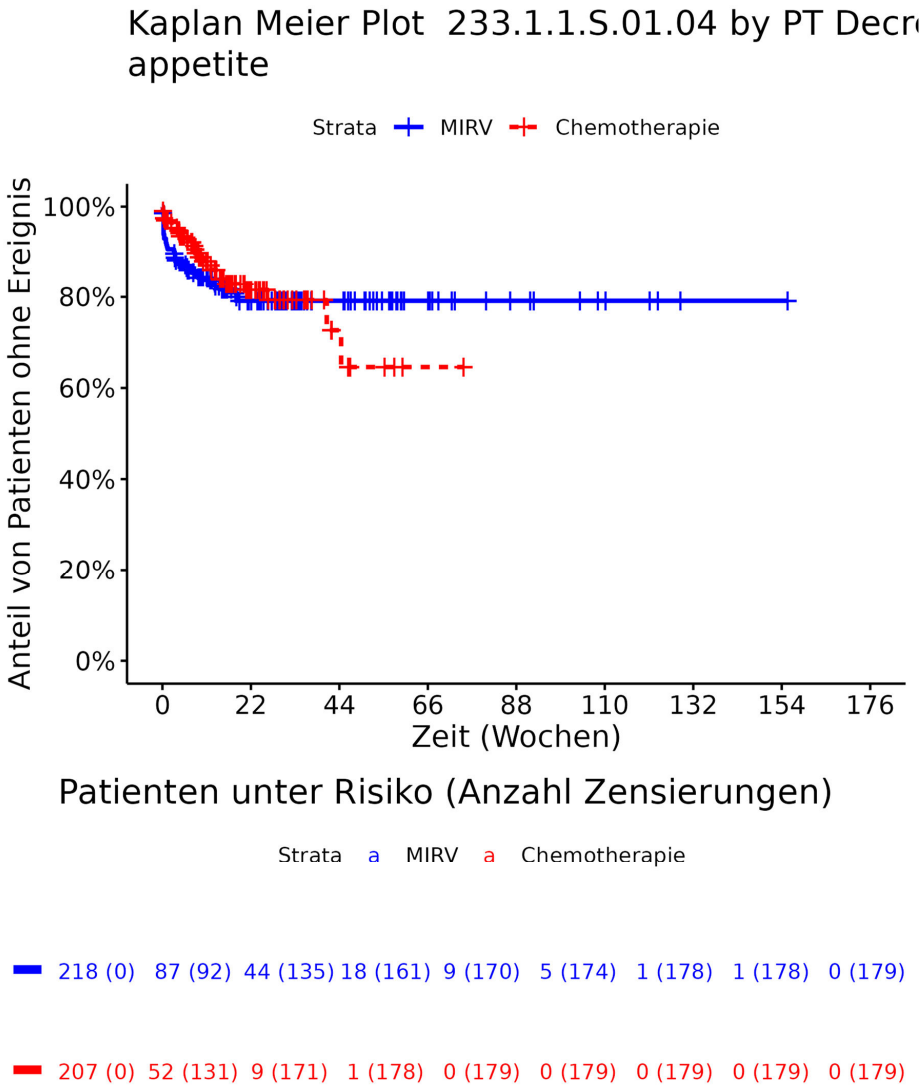
3.9. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie: Kaplan-Meier-Plot



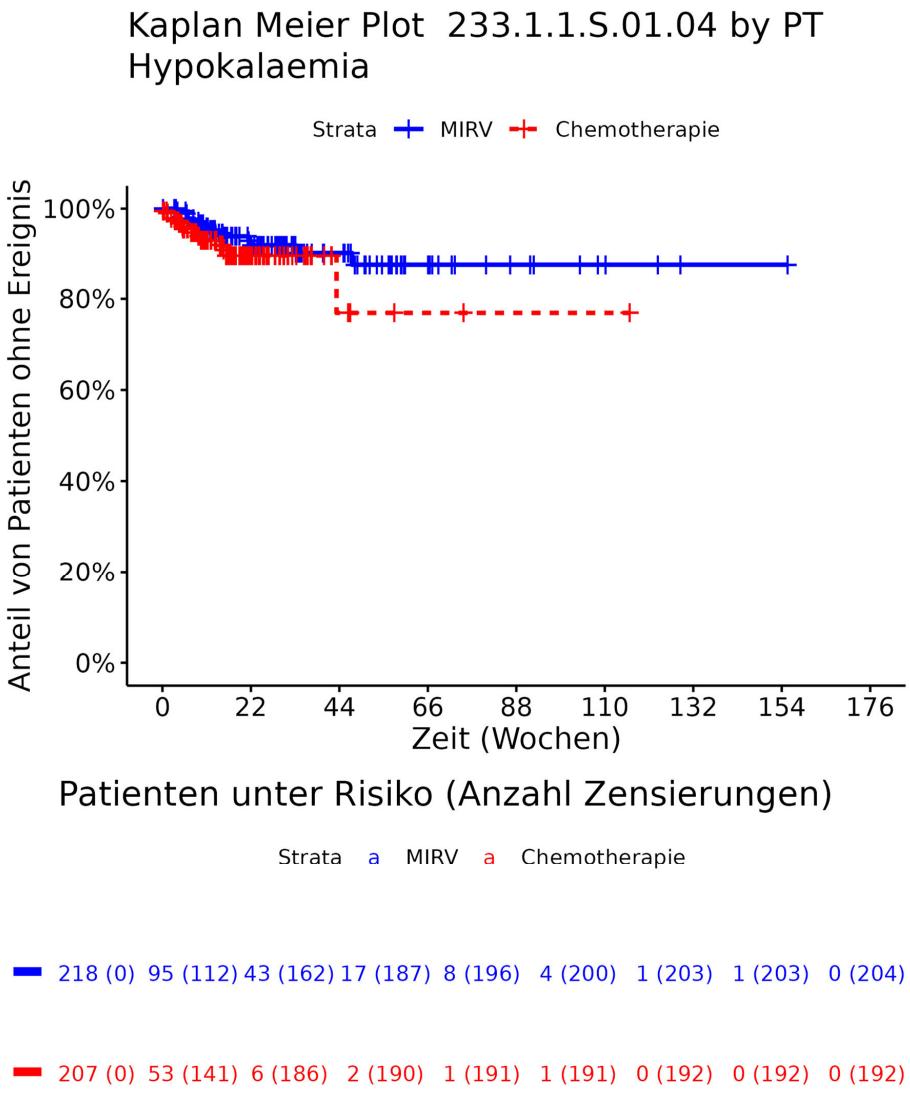
3.10. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



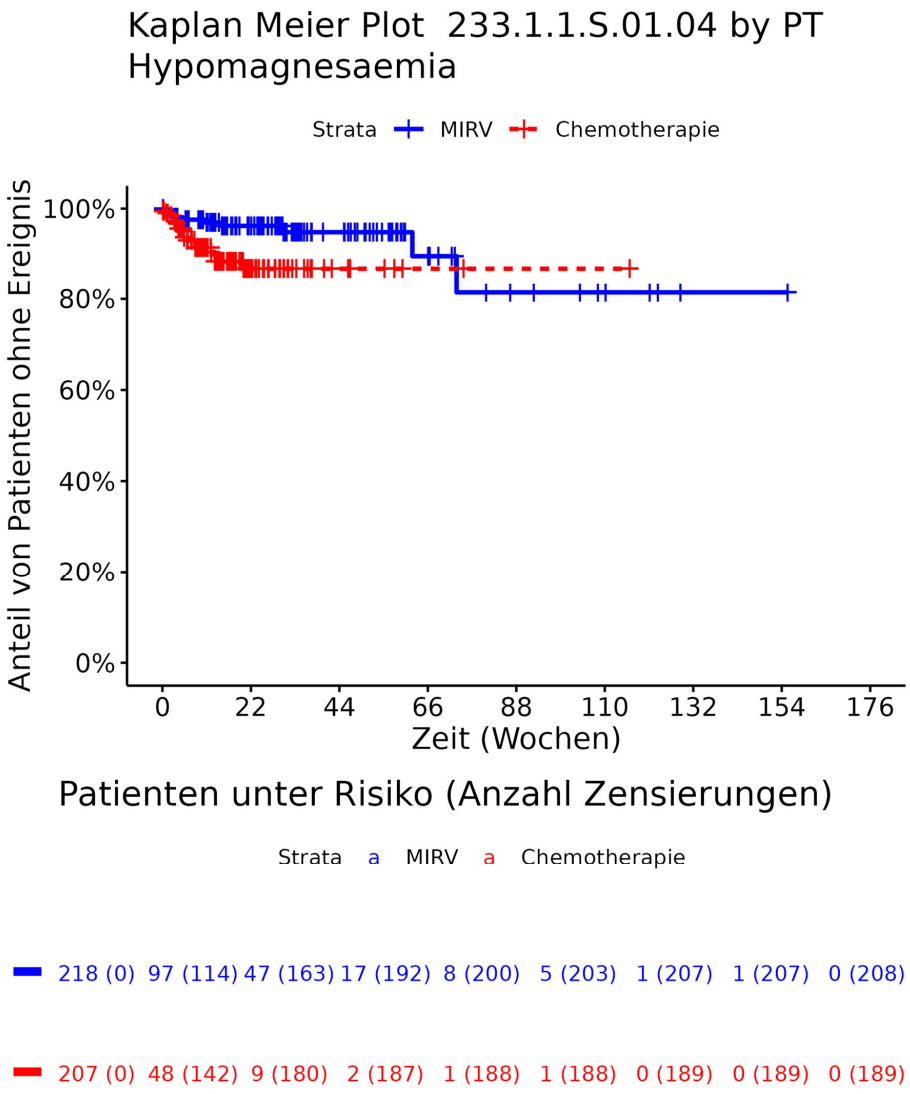
3.11. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert: Kaplan-Meier-Plot



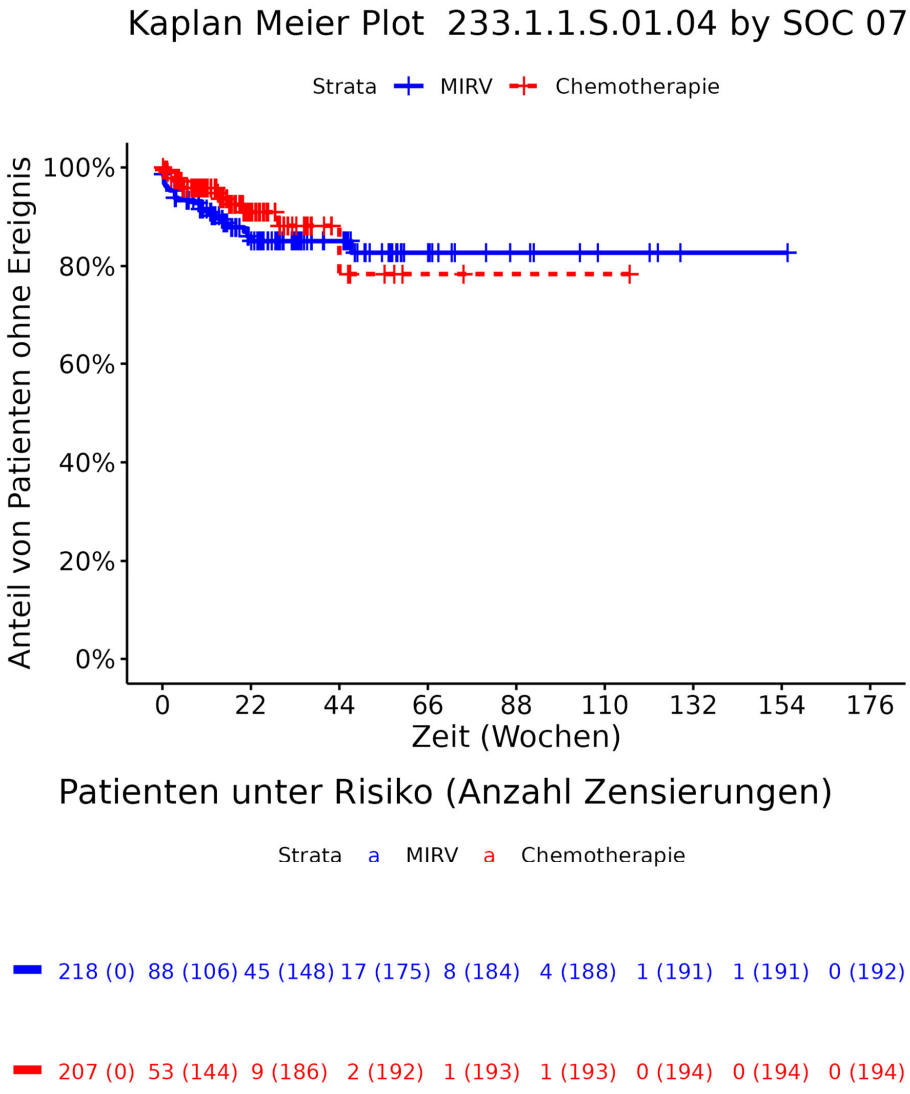
3.12. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypokaliämie: Kaplan-Meier-Plot



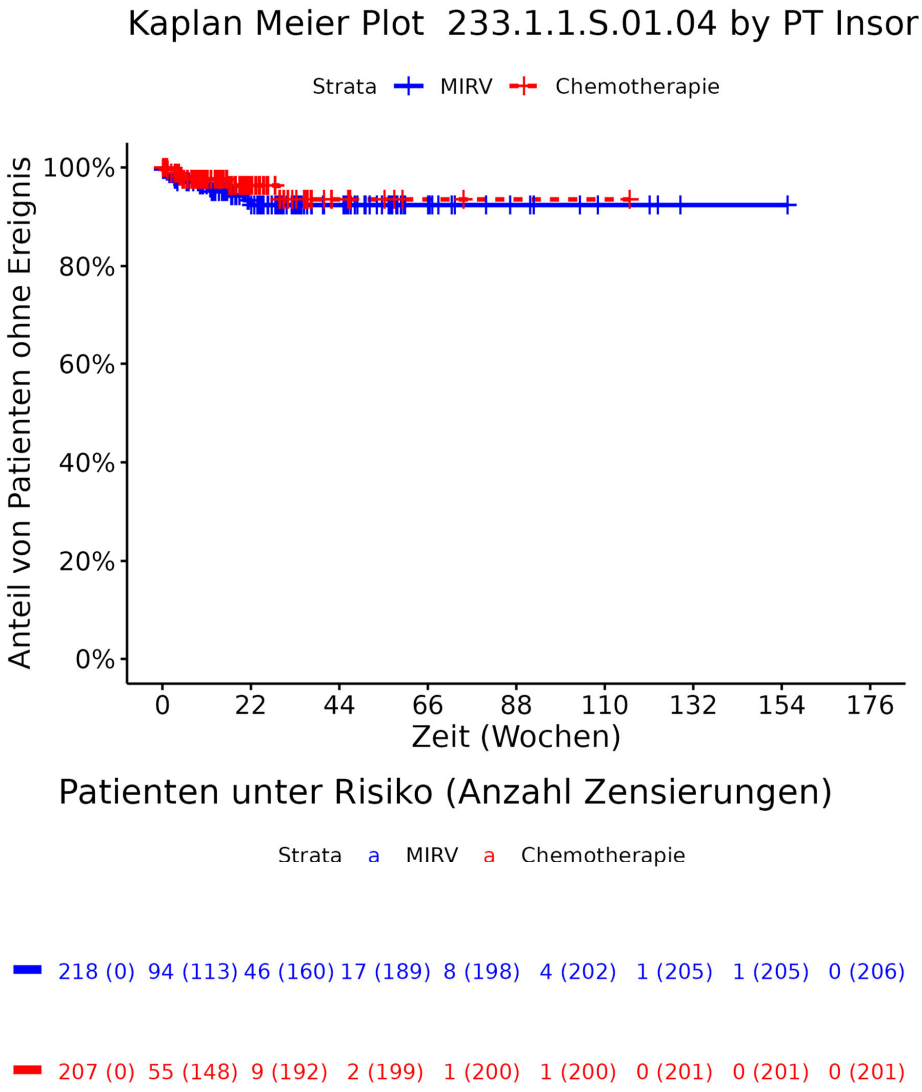
3.13. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie: Kaplan-Meier-Plot



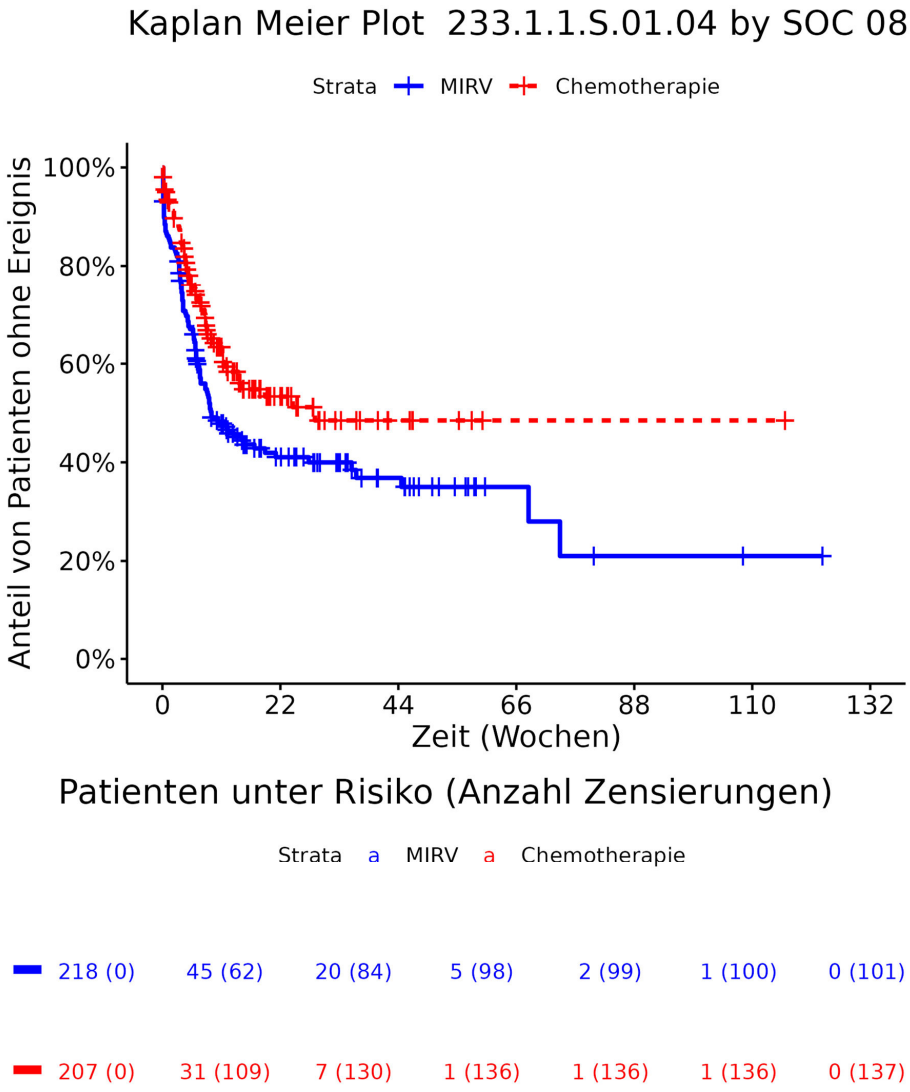
3.14. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



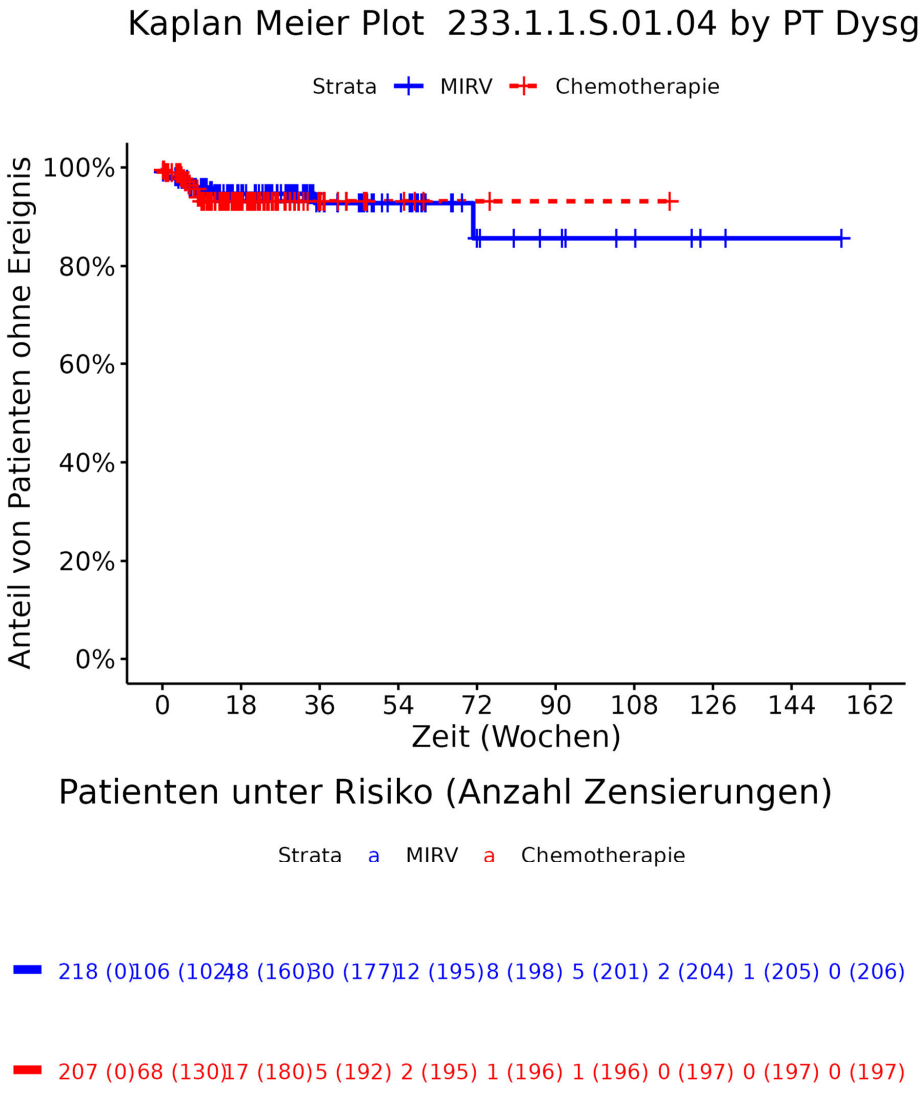
3.15. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit: Kaplan-Meier-Plot



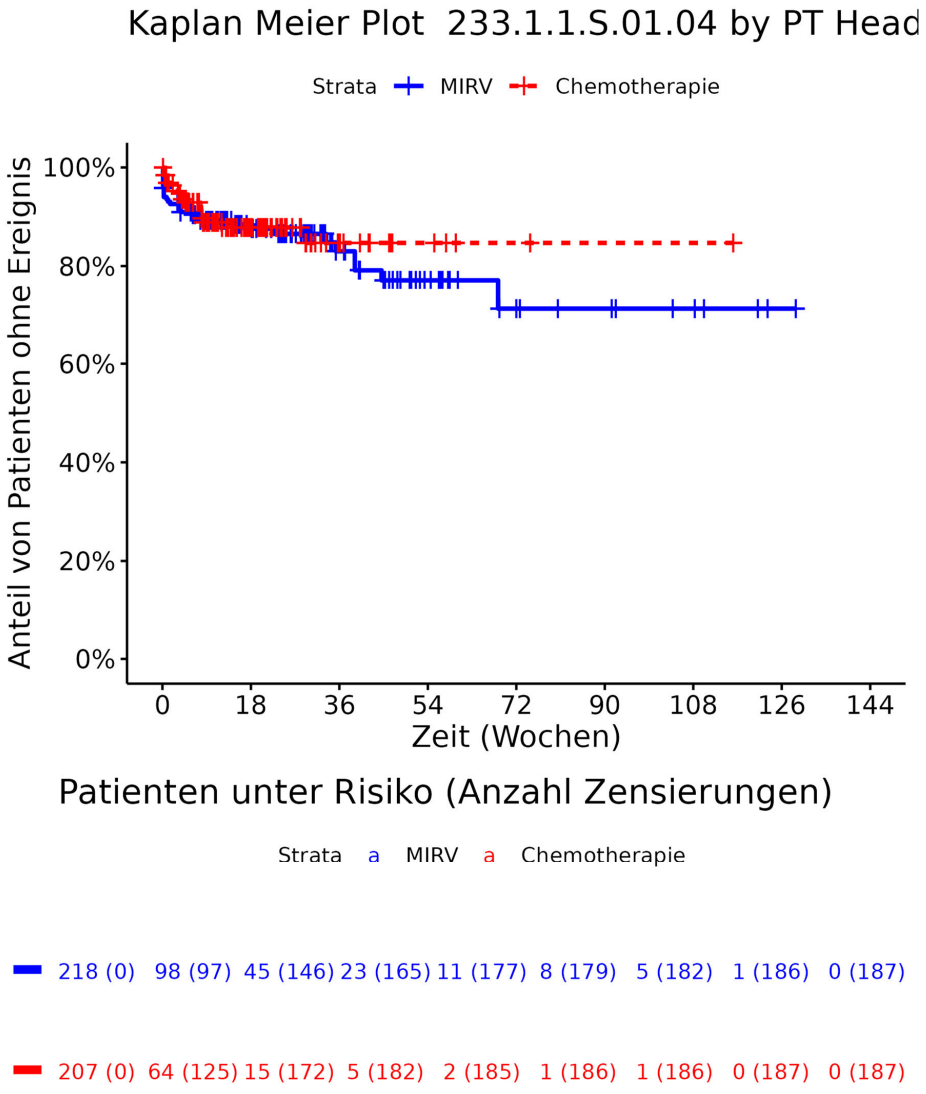
3.16. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



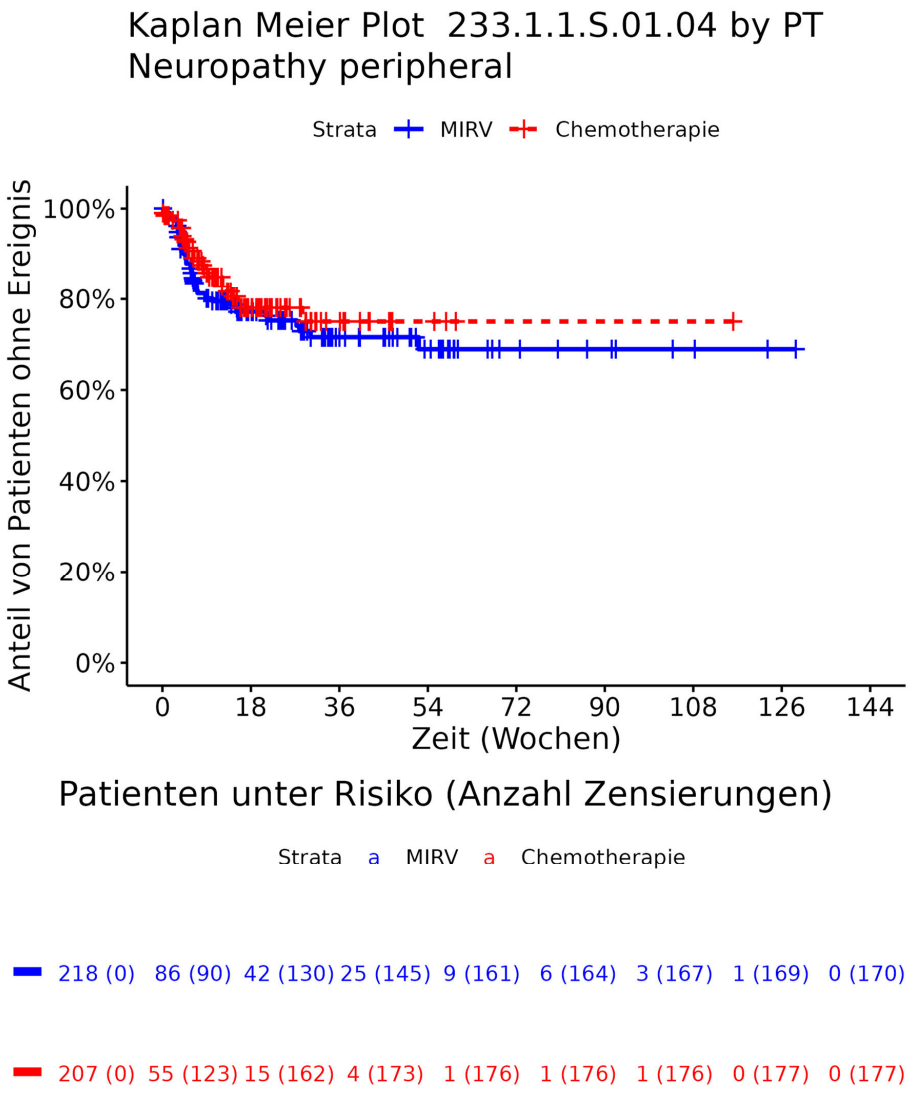
3.17. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Dysgeusie: Kaplan-Meier-Plot



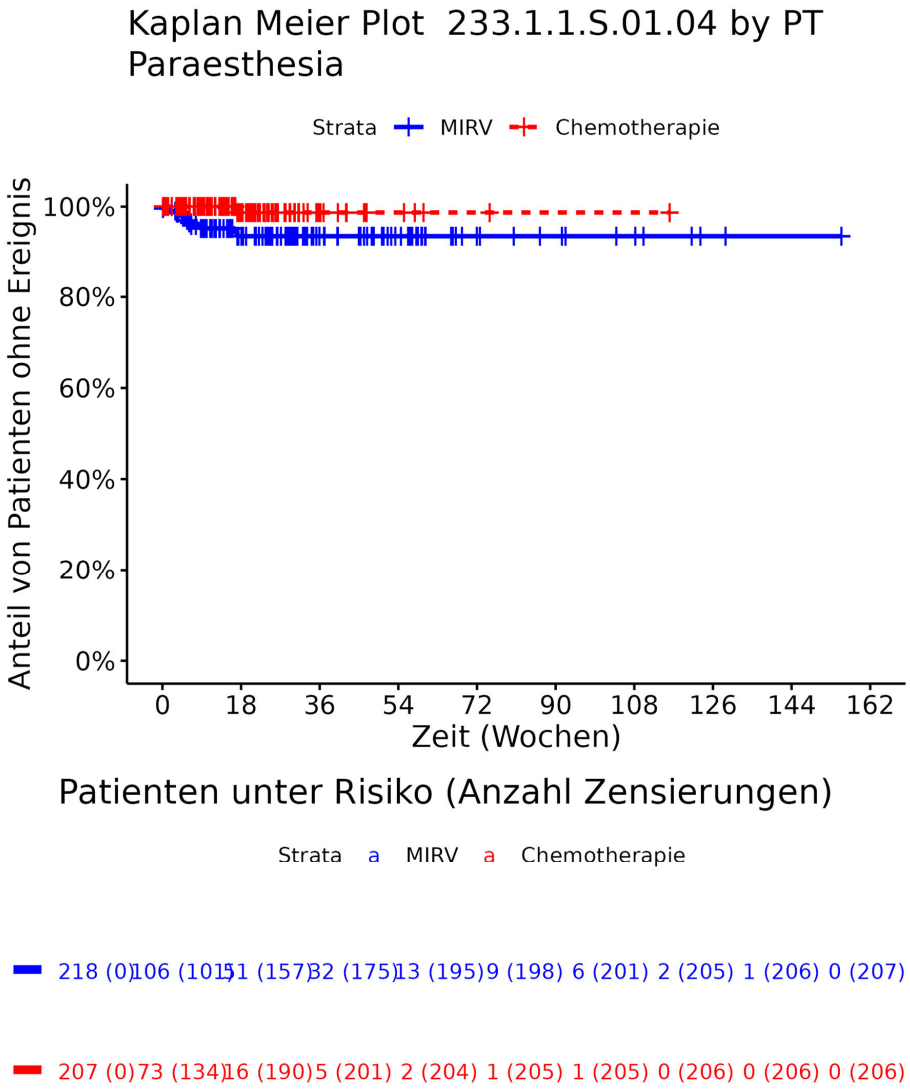
3.18. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen: Kaplan-Meier-Plot



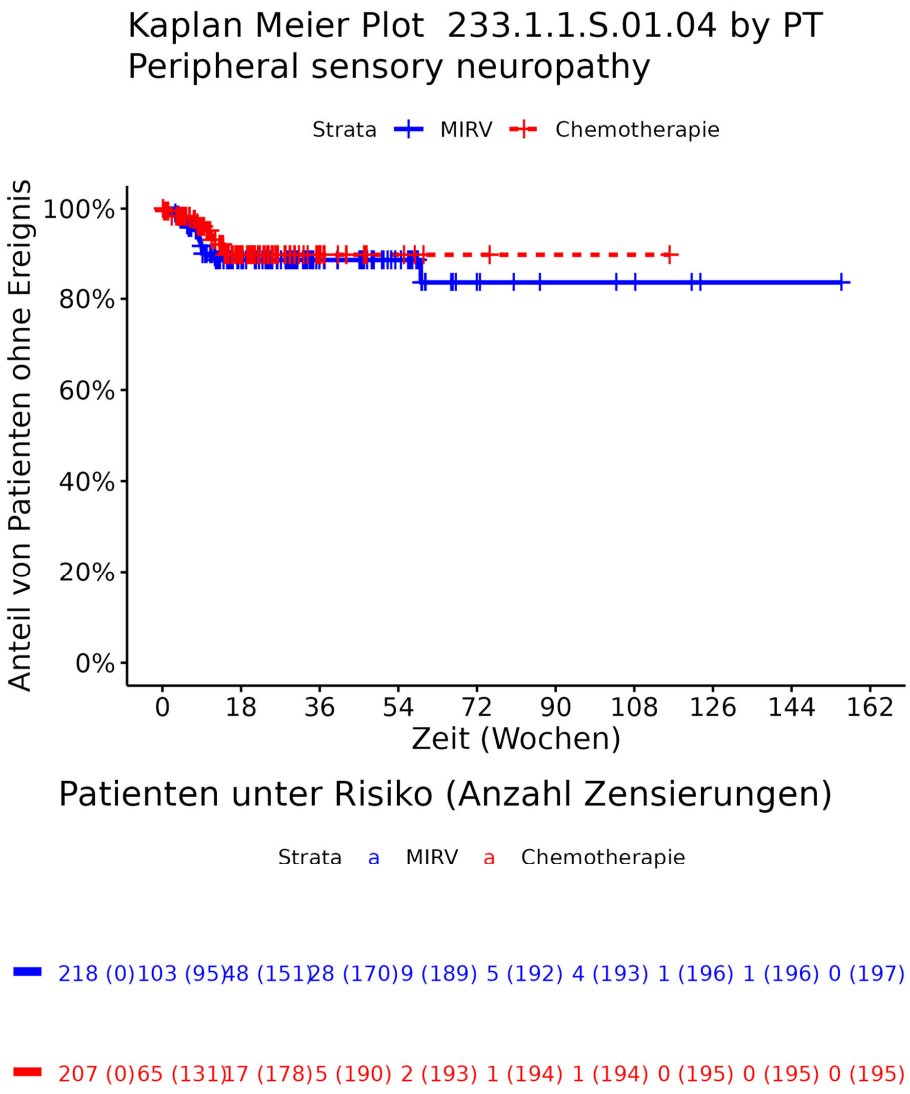
3.19. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie: Kaplan-Meier-Plot



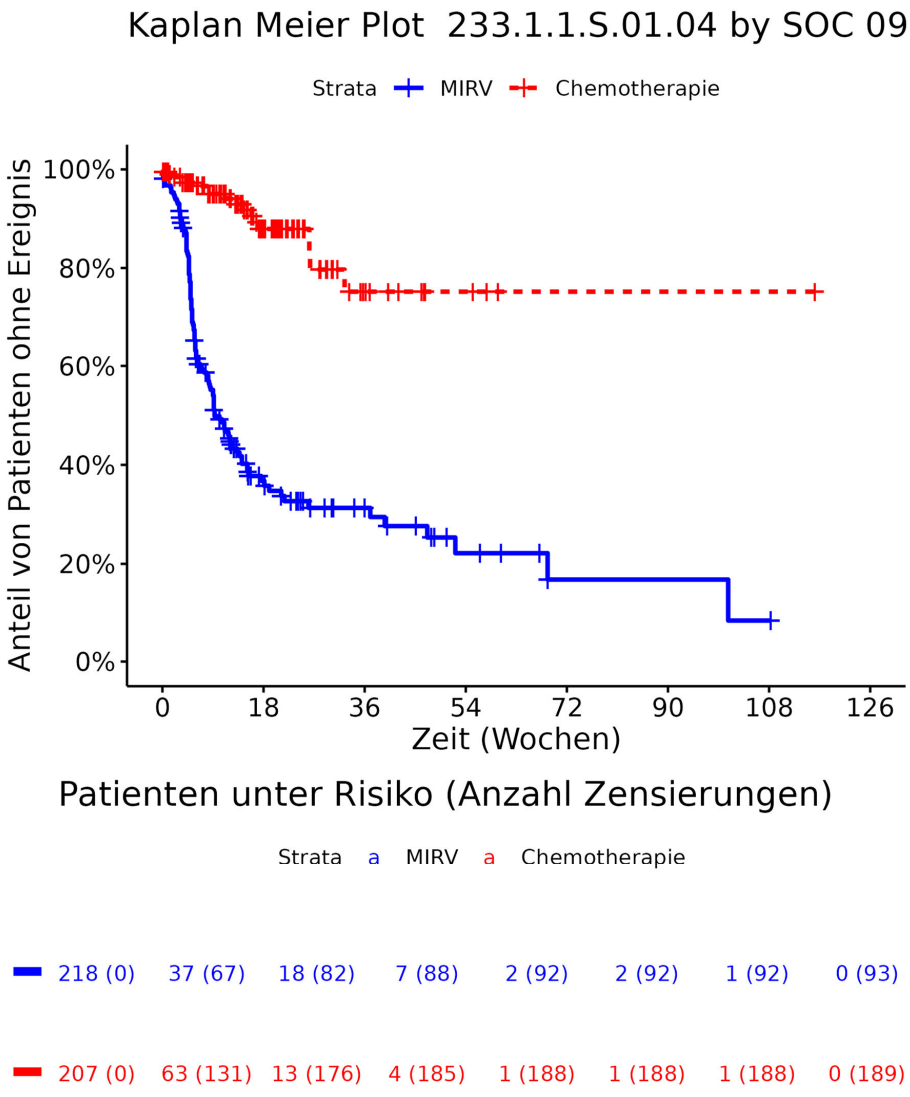
3.20. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie: Kaplan-Meier-Plot



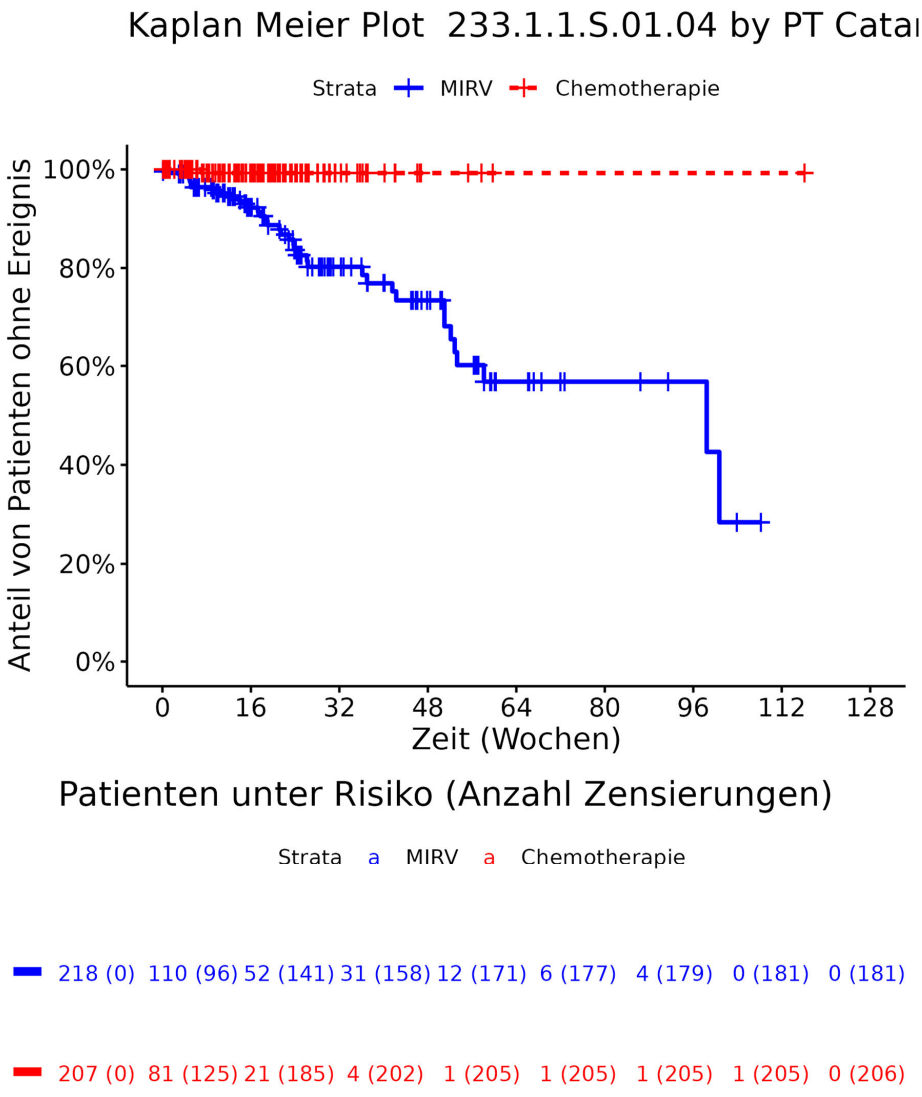
3.21. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Periphere sensorische Neuropathie: Kaplan-Meier-Plot



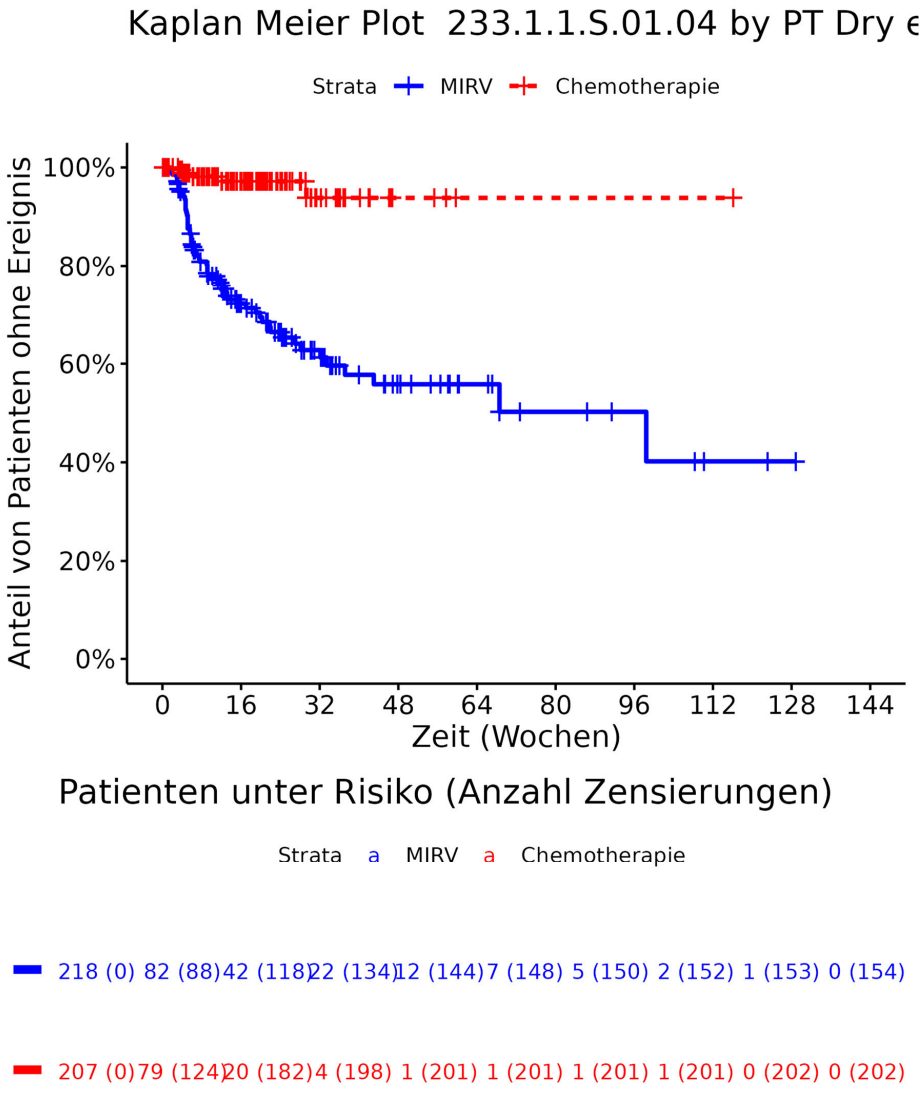
3.22. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



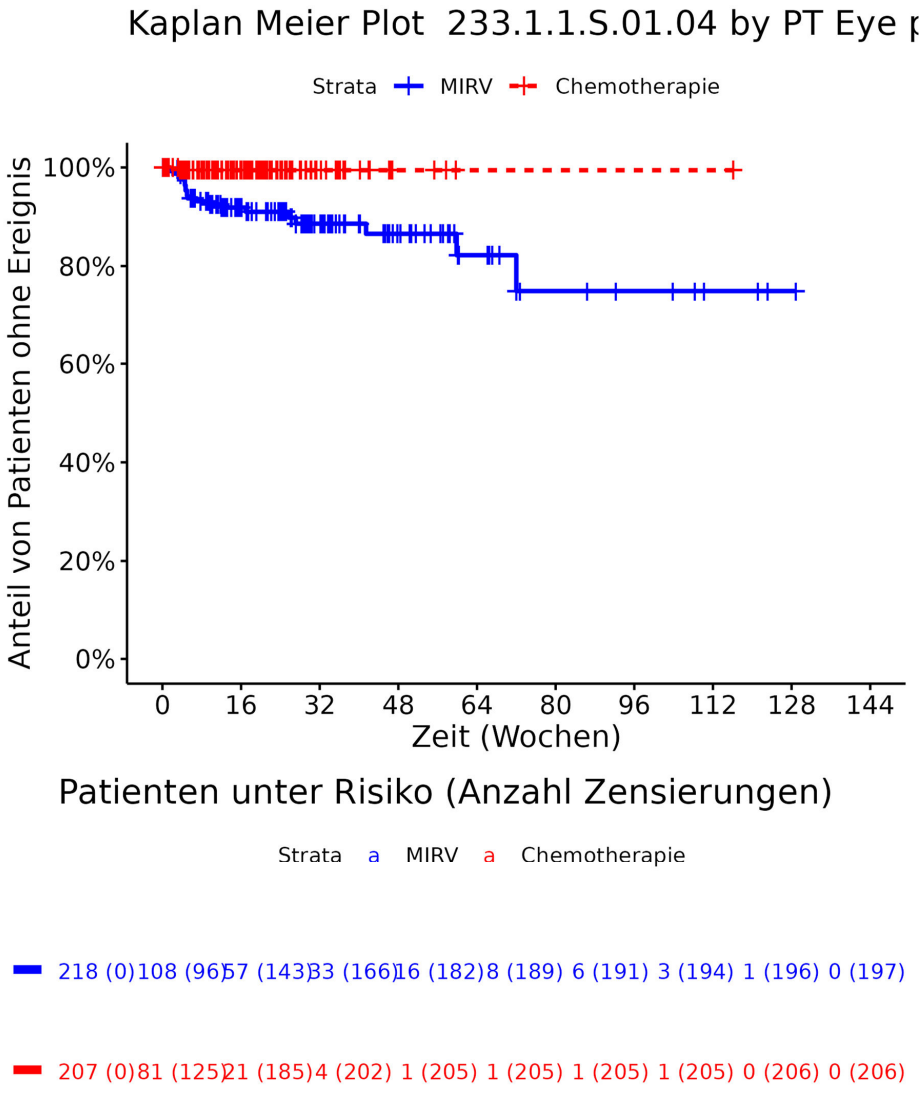
3.23. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot



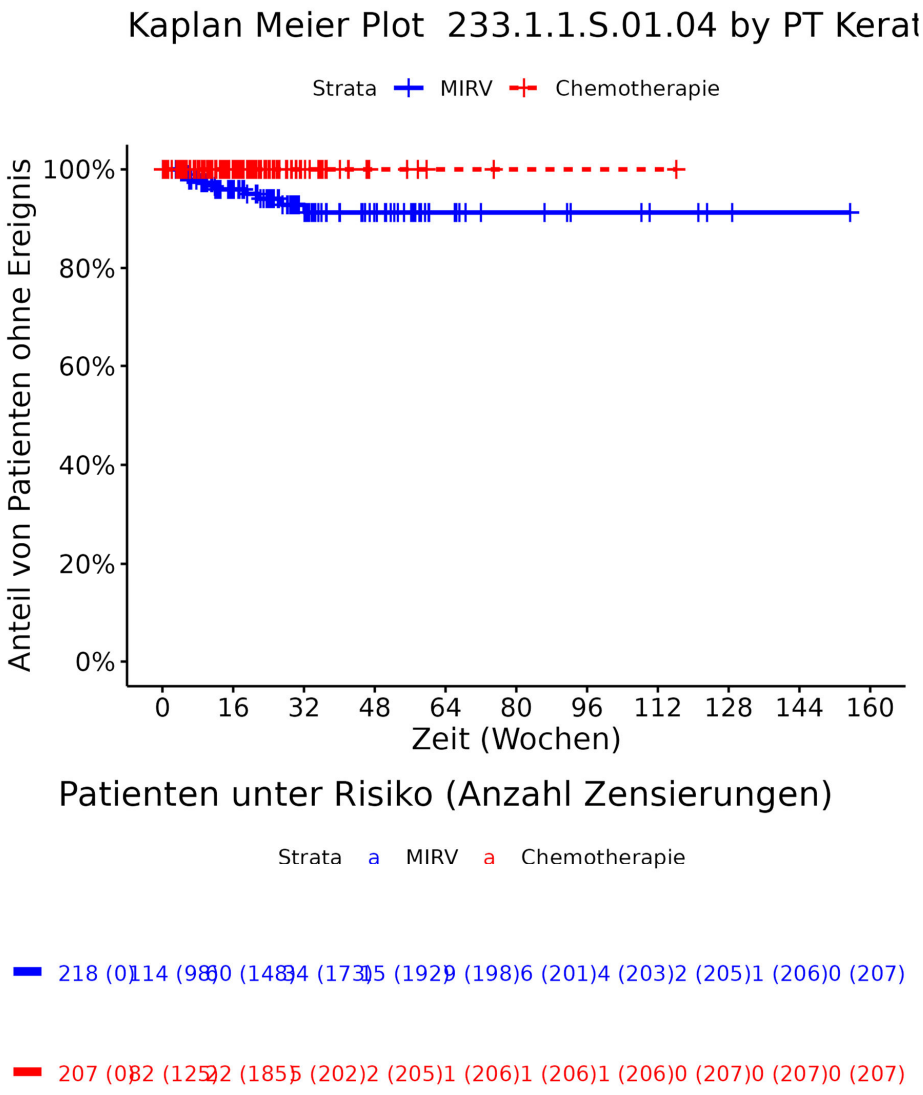
3.24. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Trockenes Auge: Kaplan-Meier-Plot



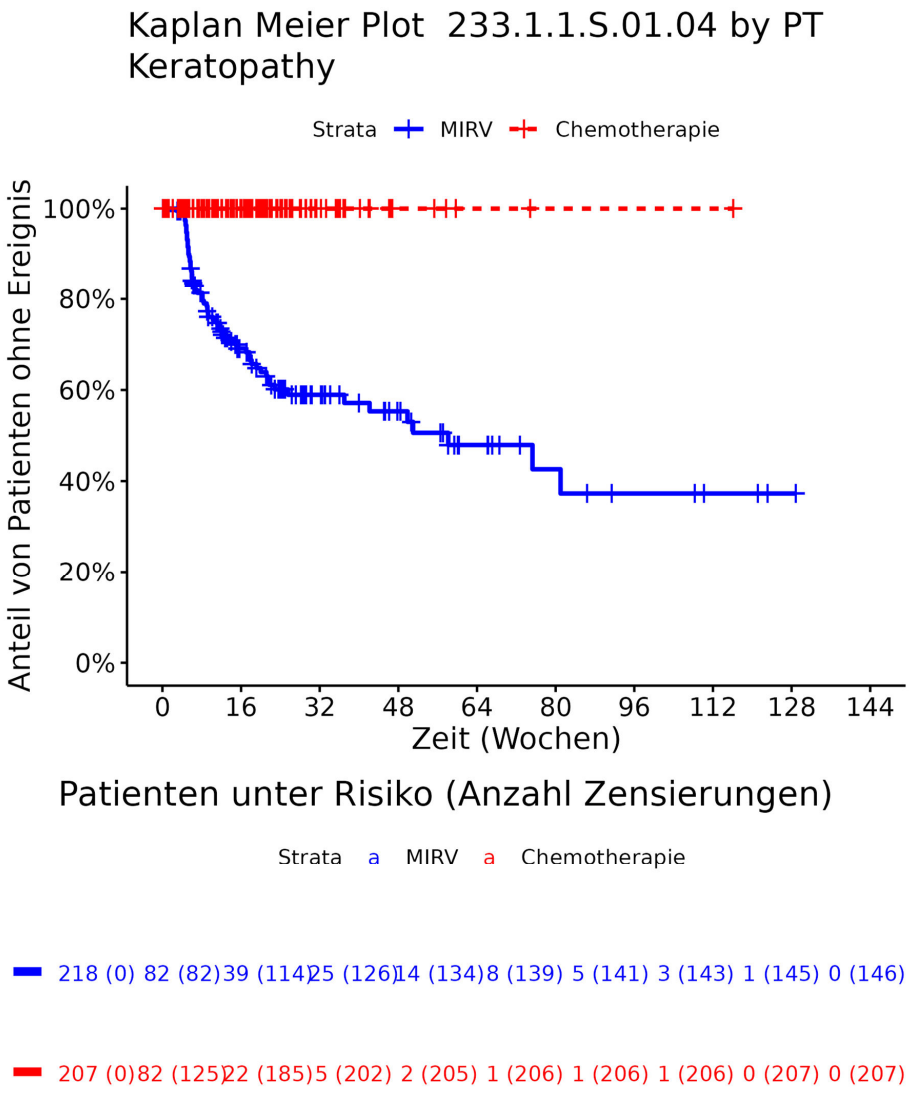
3.25. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Augenschmerzen: Kaplan-Meier-Plot



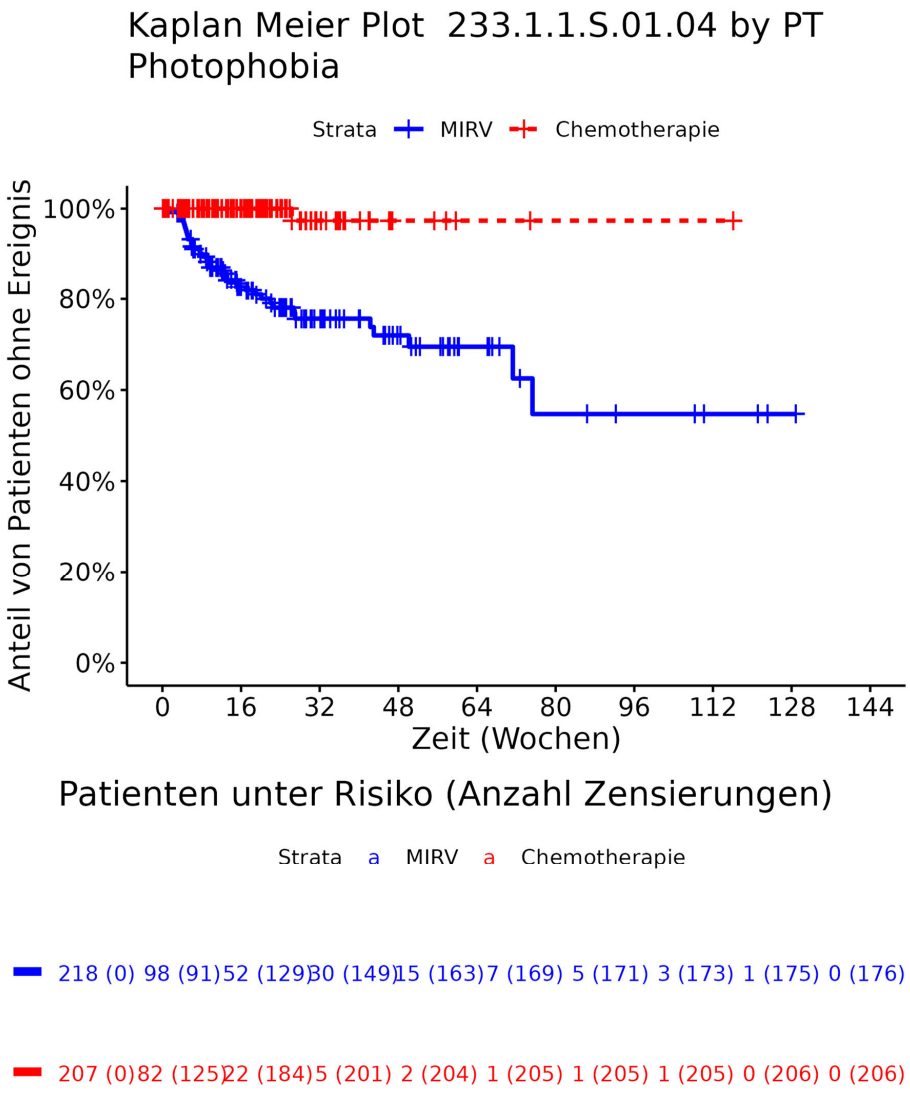
3.26. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratitis: Kaplan-Meier-Plot



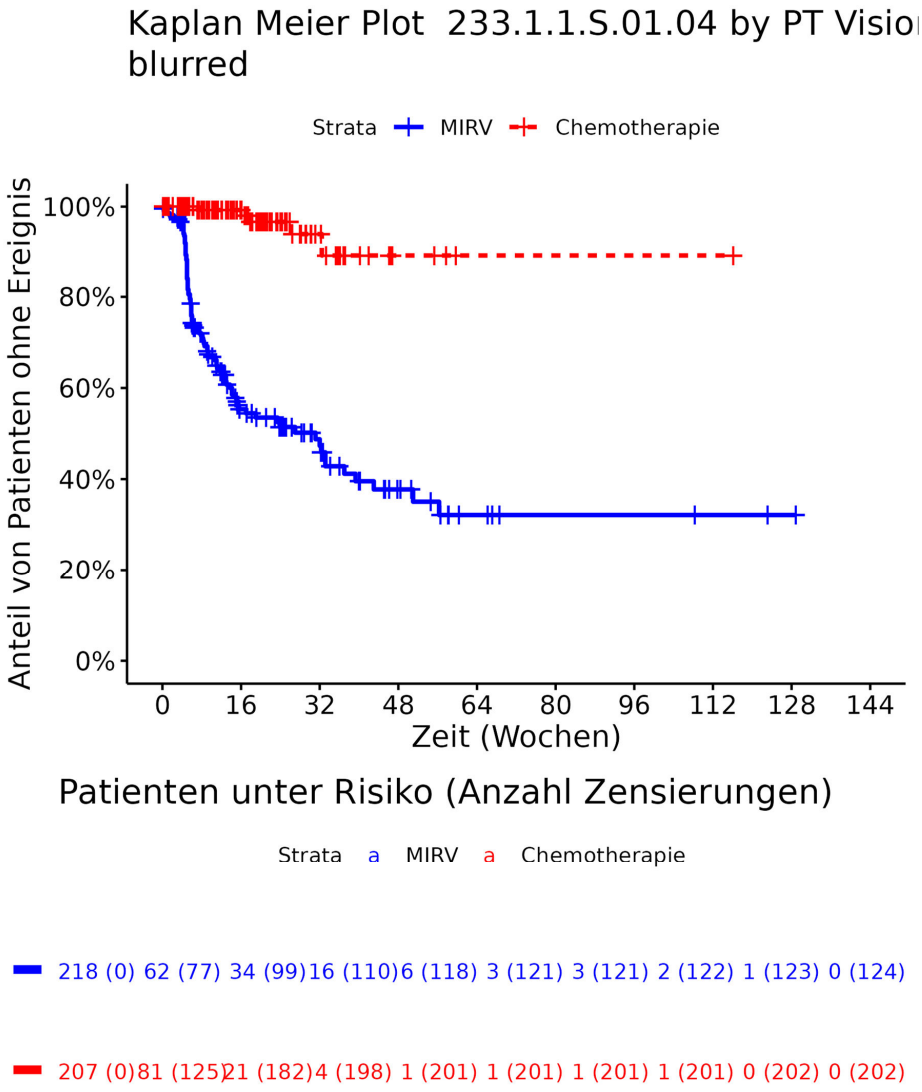
3.27. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratopathie: Kaplan-Meier-Plot



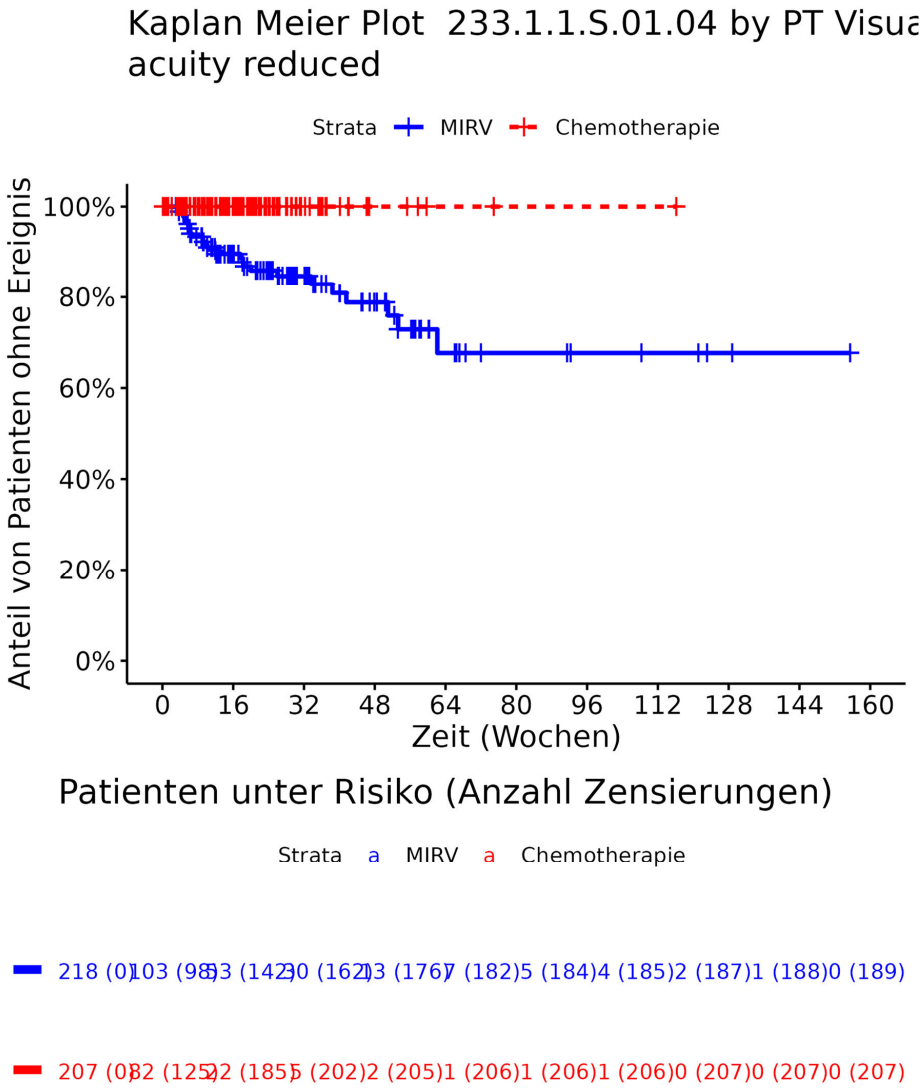
3.28. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Photophobie: Kaplan-Meier-Plot



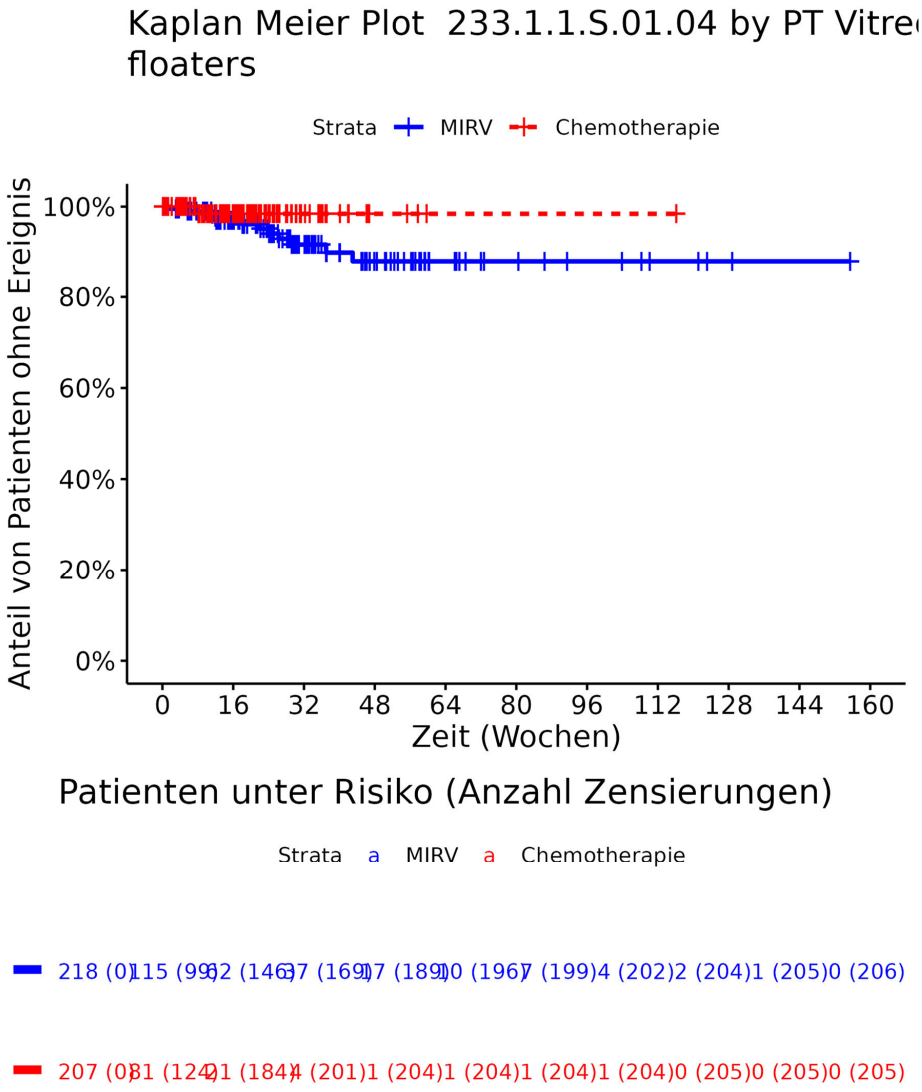
3.29. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen: Kaplan-Meier-Plot



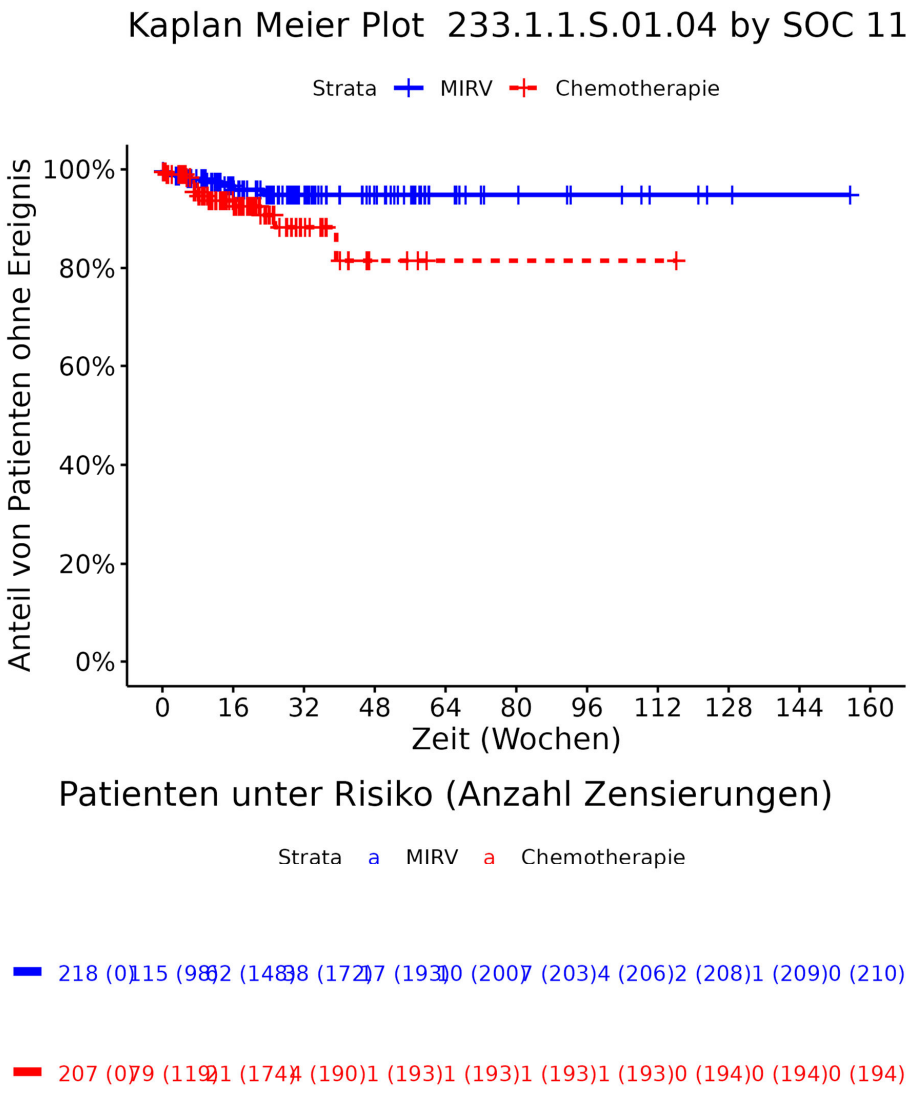
3.30. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert: Kaplan-Meier-Plot



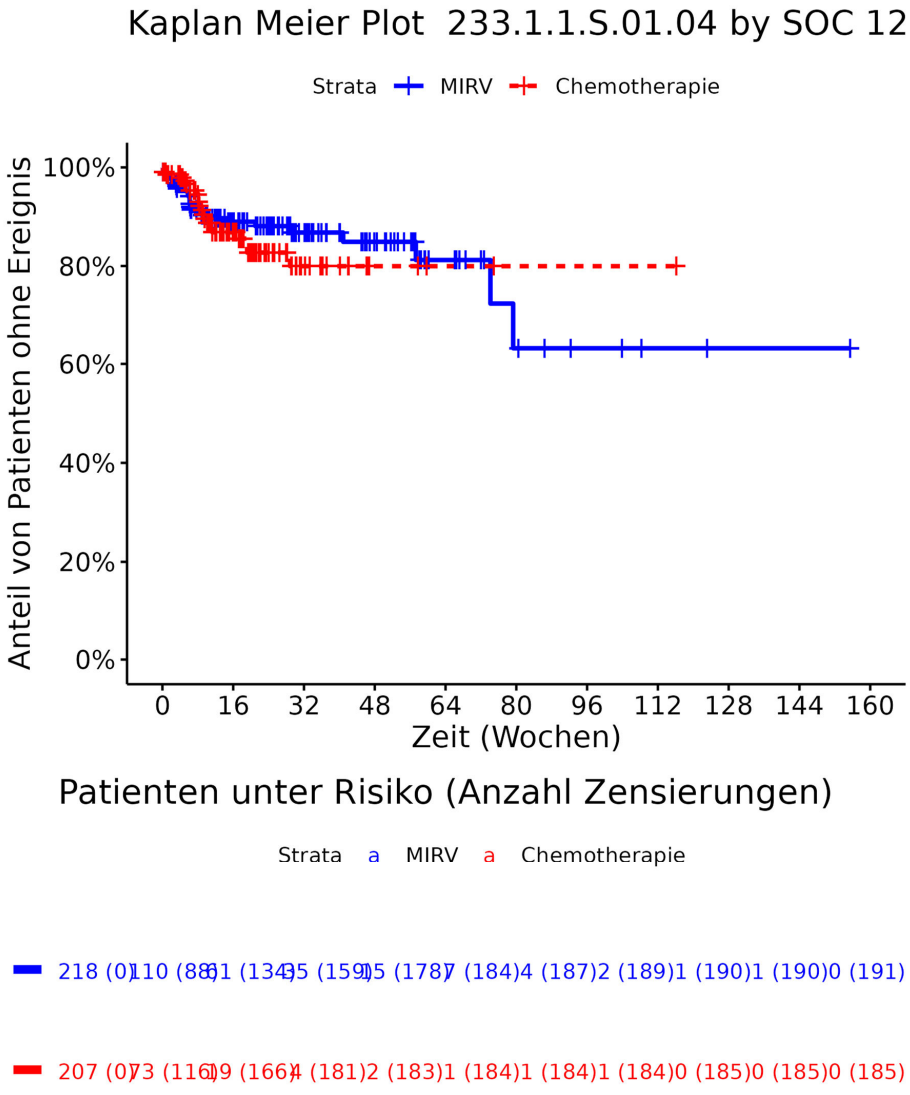
3.31. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Mouches volantes: Kaplan-Meier-Plot



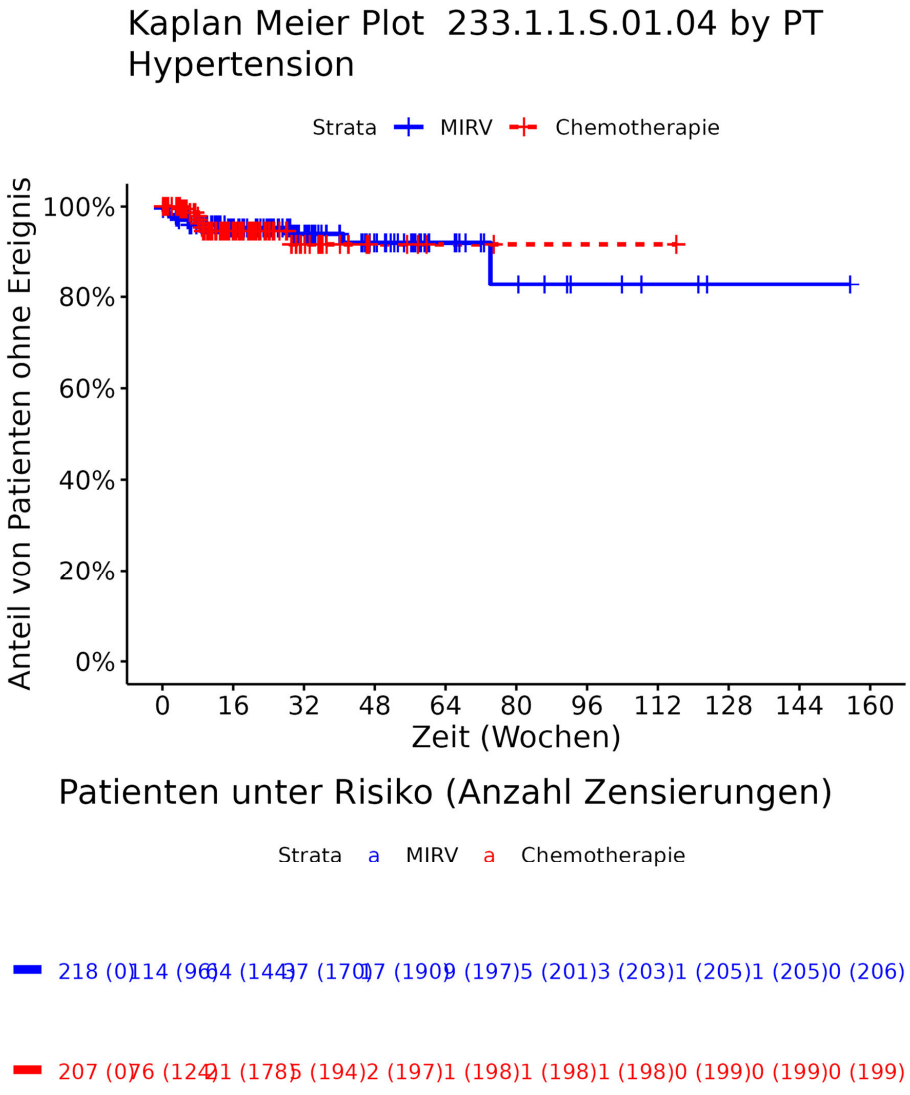
3.32. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Herzerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



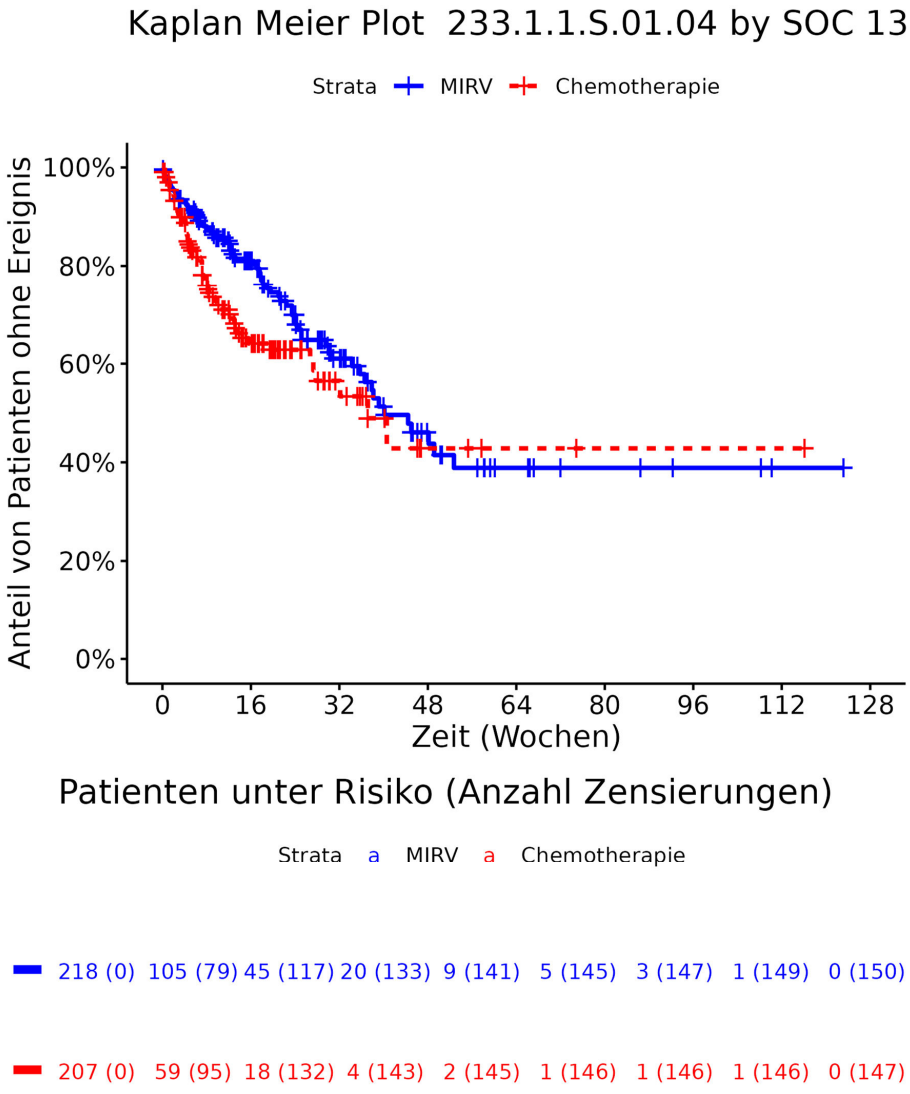
3.33. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Gefäßerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



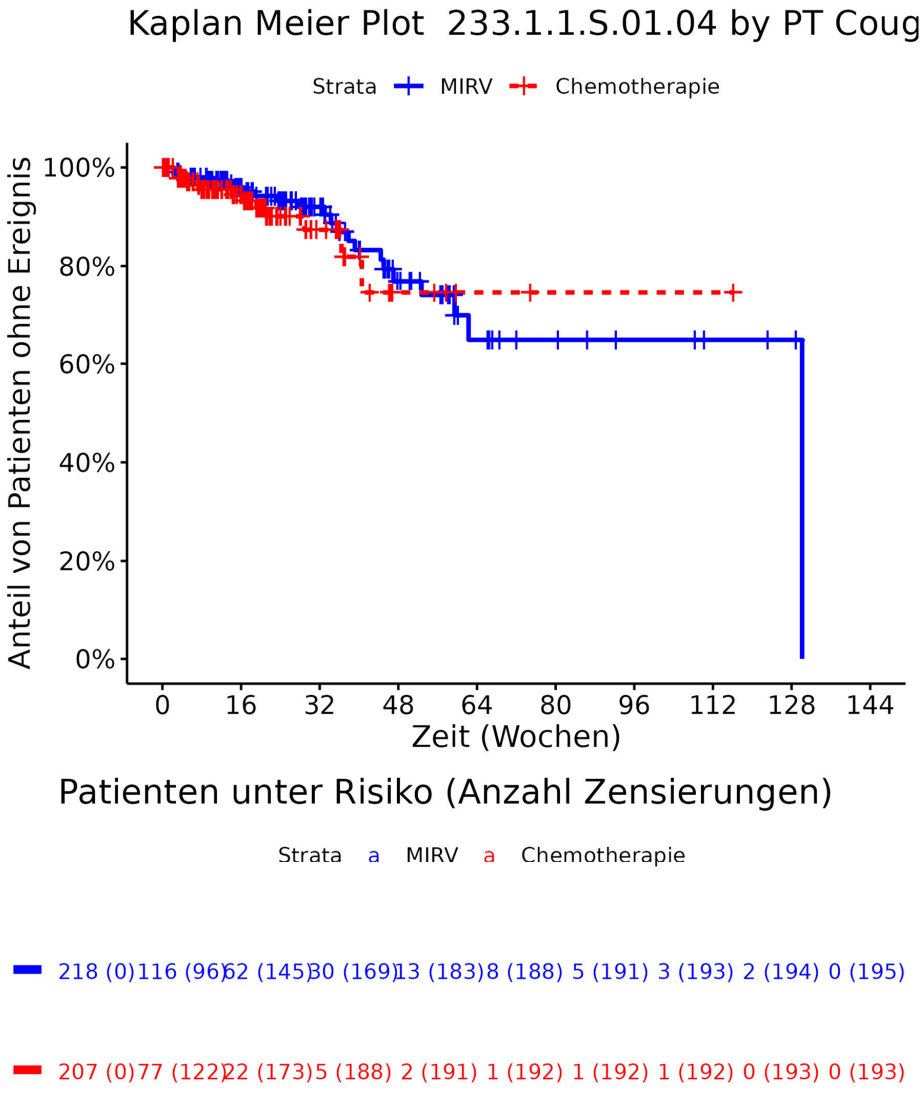
3.34. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Gefäßerkrankungen: Hypertonie: Kaplan-Meier-Plot



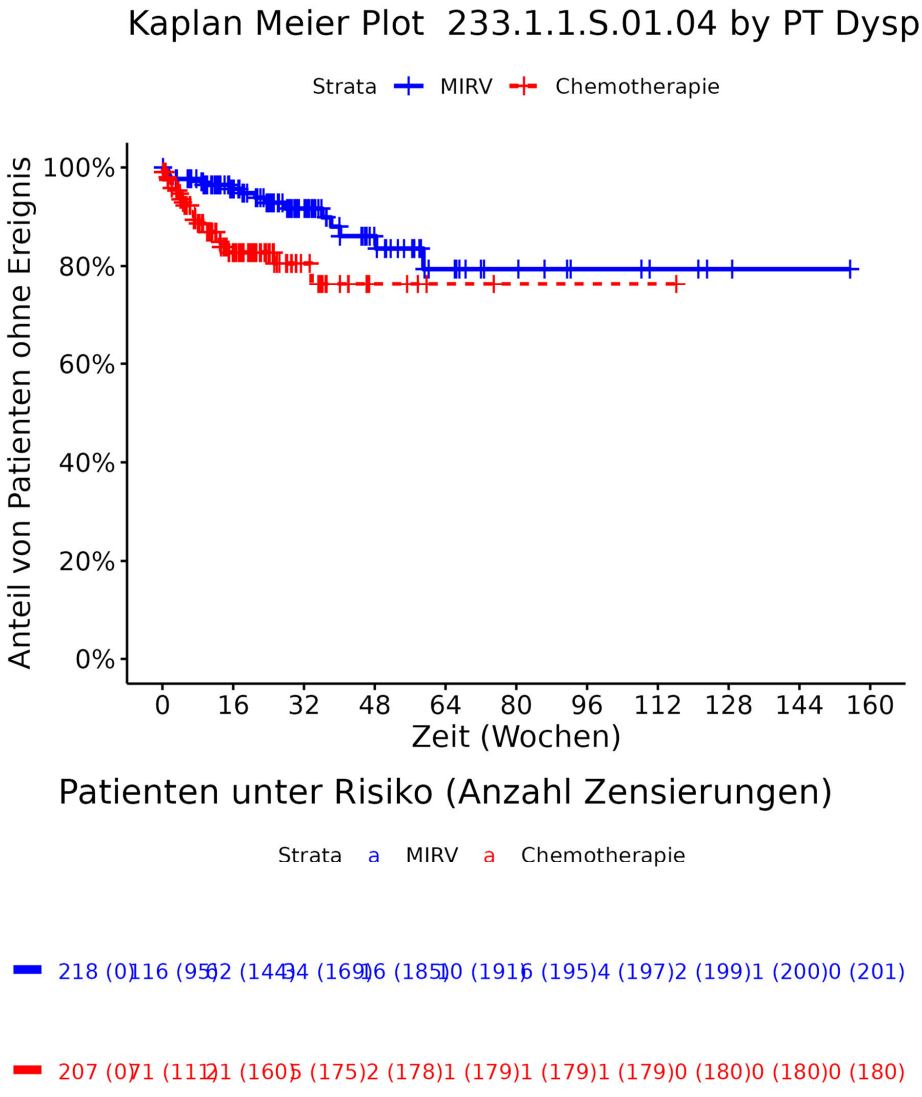
3.35. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



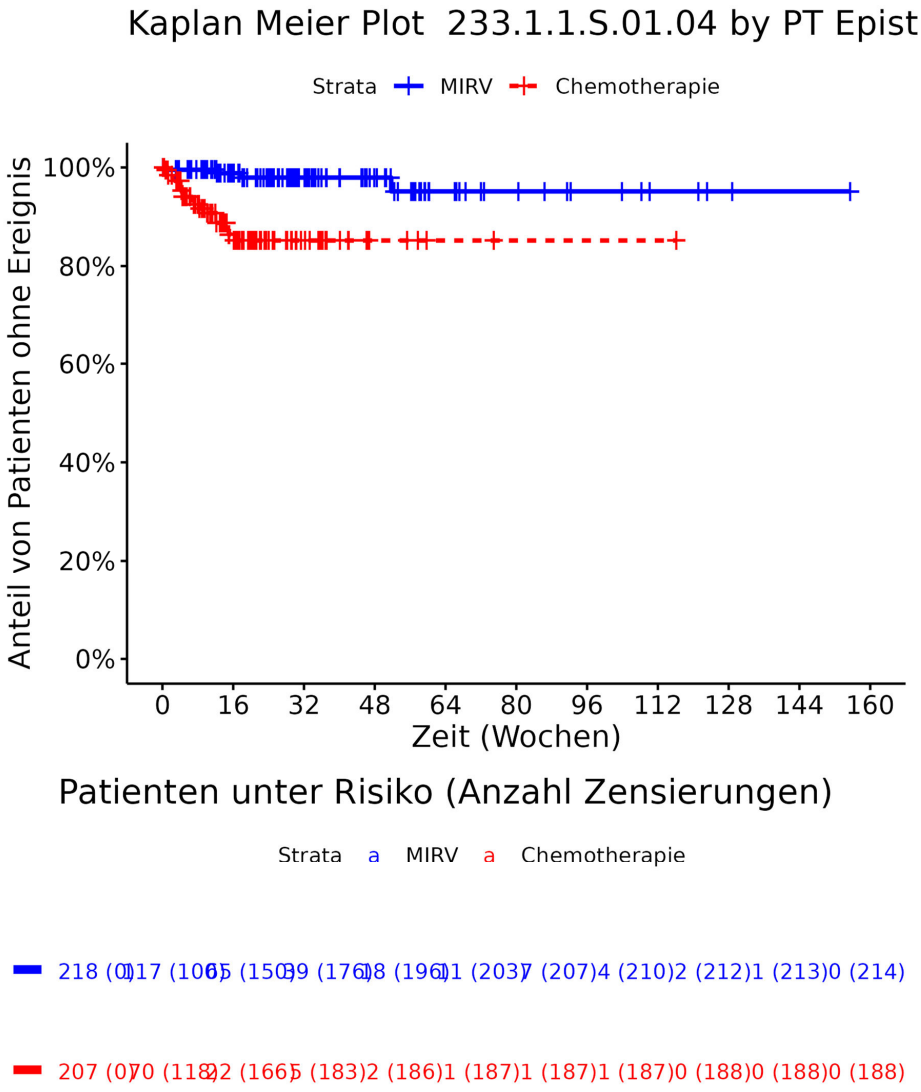
3.36. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten: Kaplan-Meier-Plot



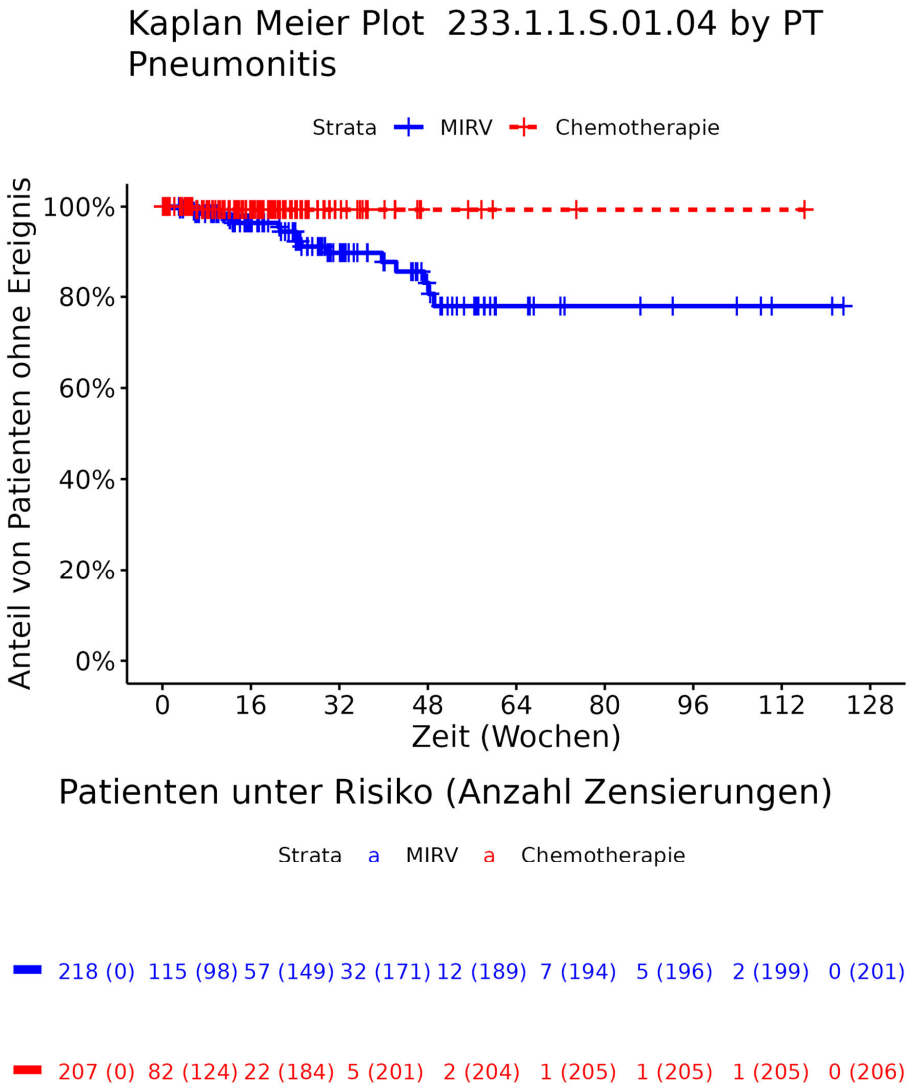
3.37. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe: Kaplan-Meier-Plot



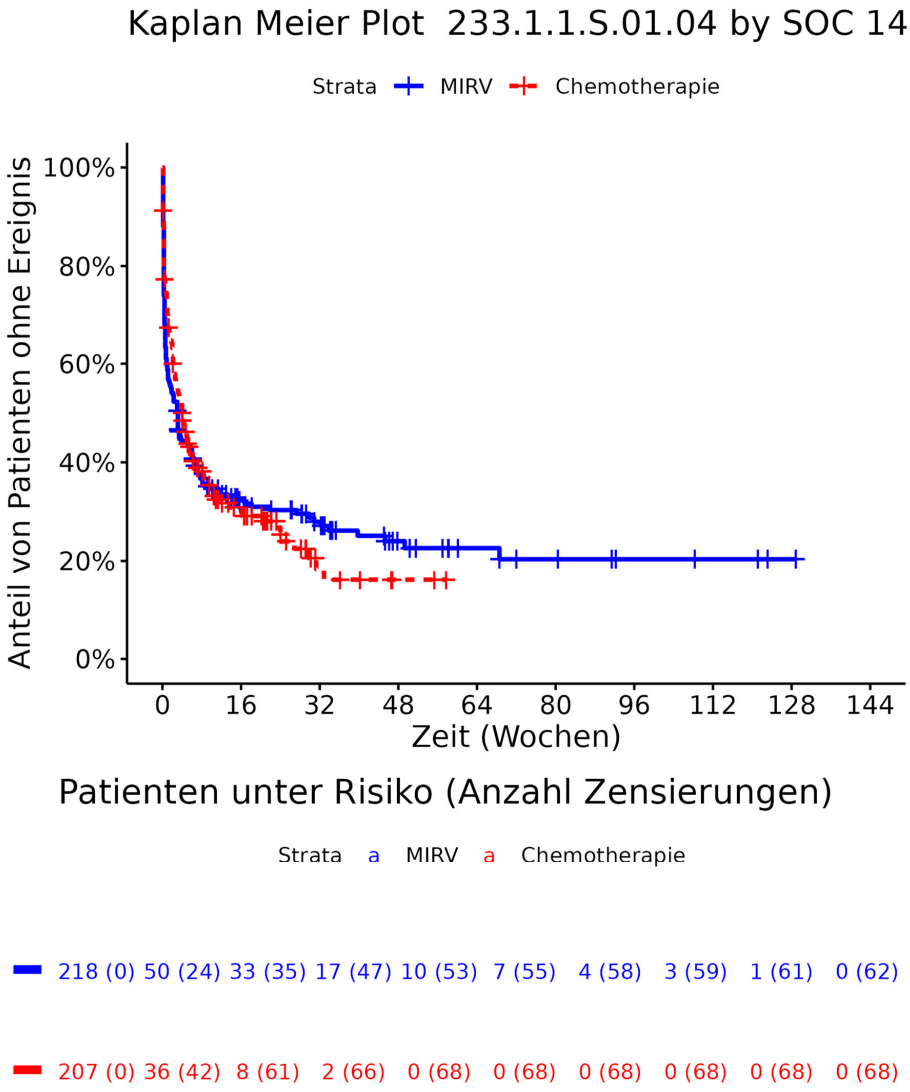
3.38. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis: Kaplan-Meier-Plot



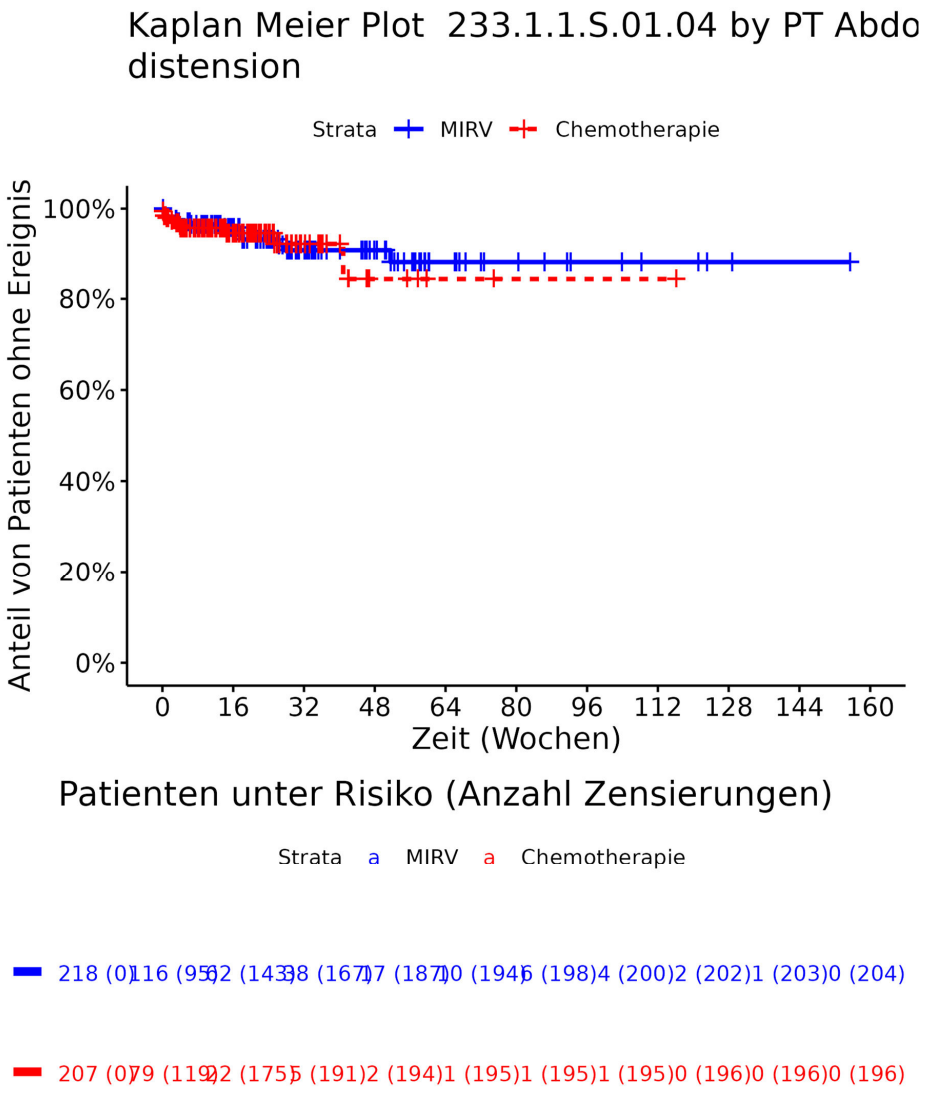
3.39. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis: Kaplan-Meier-Plot



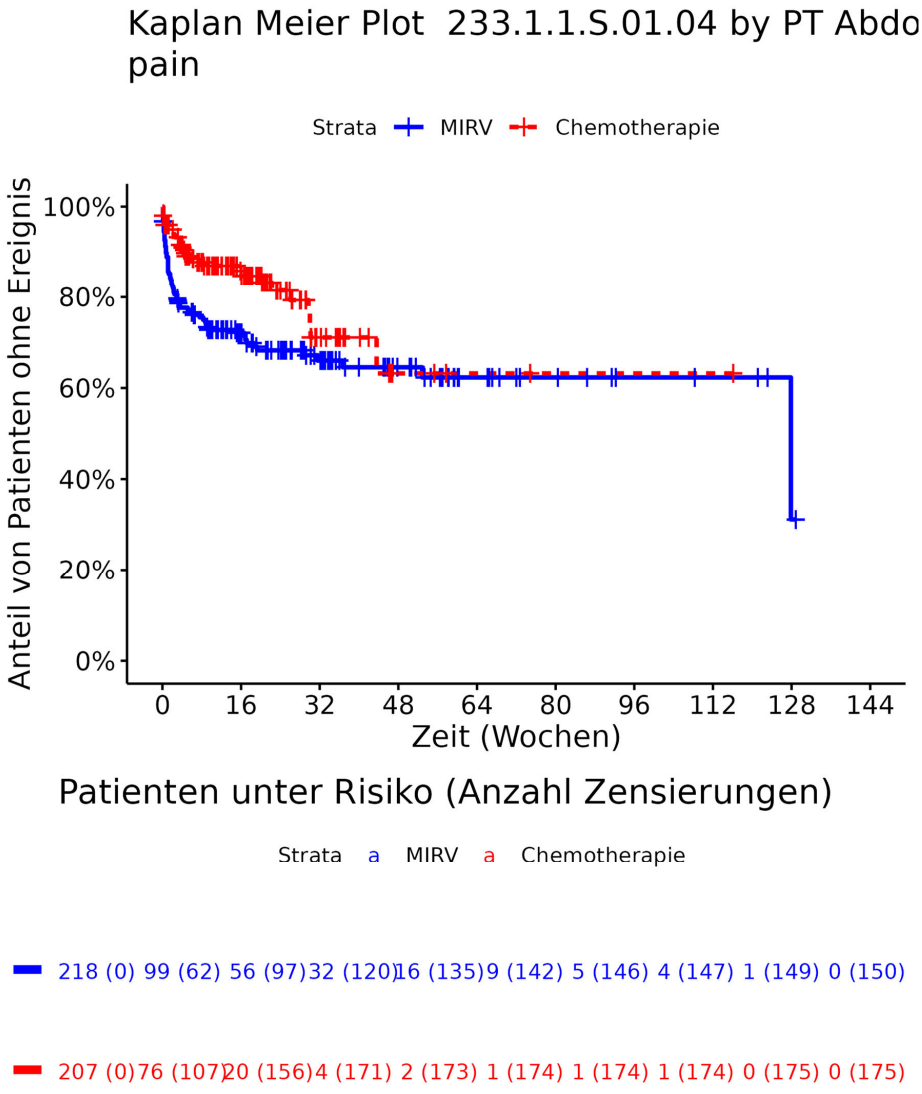
3.40. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



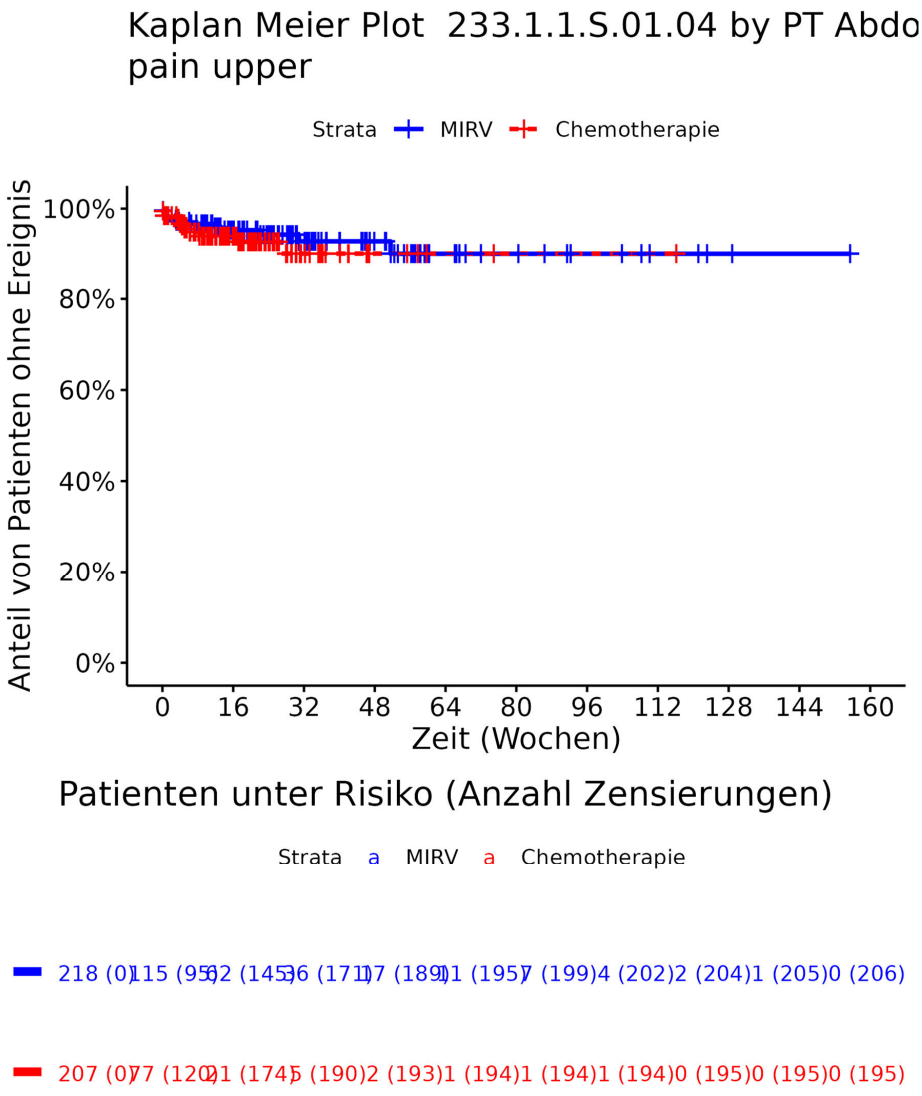
3.41. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauch aufgetrieben: Kaplan-Meier-Plot



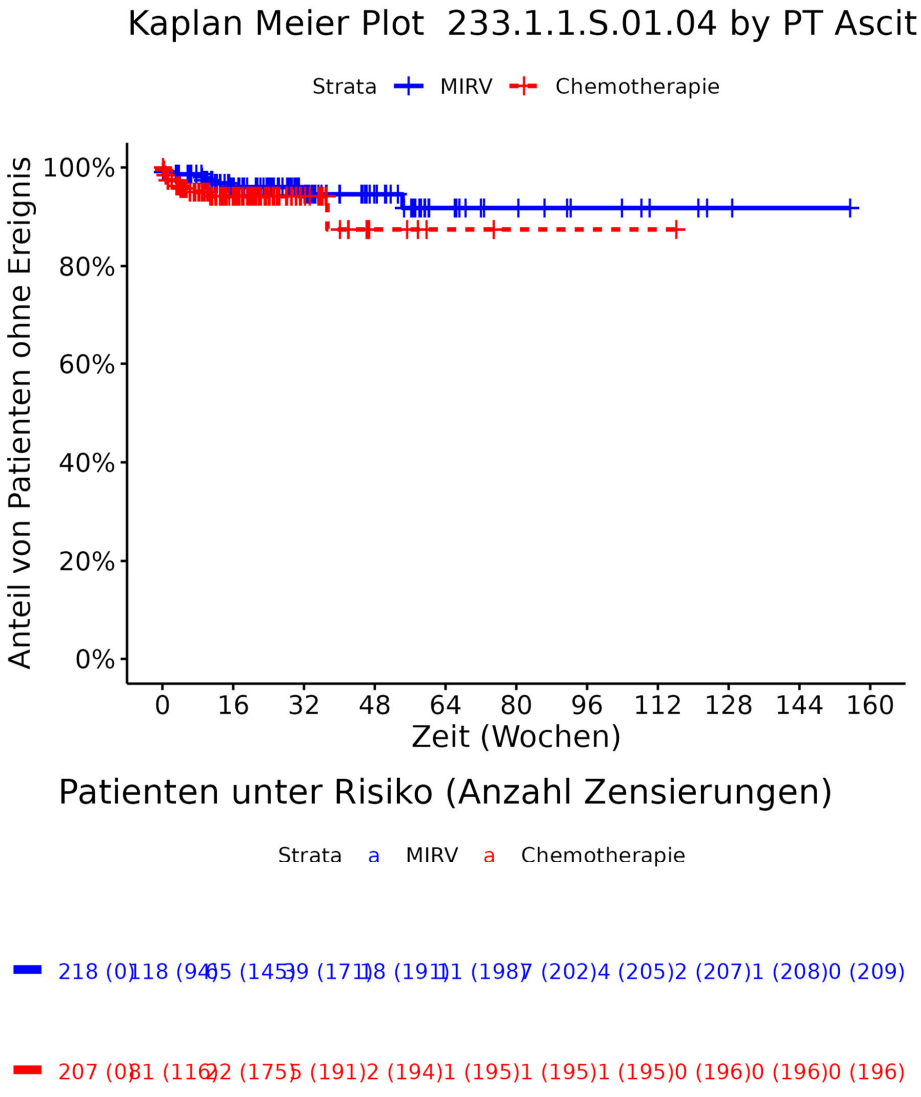
3.42. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz: Kaplan-Meier-Plot



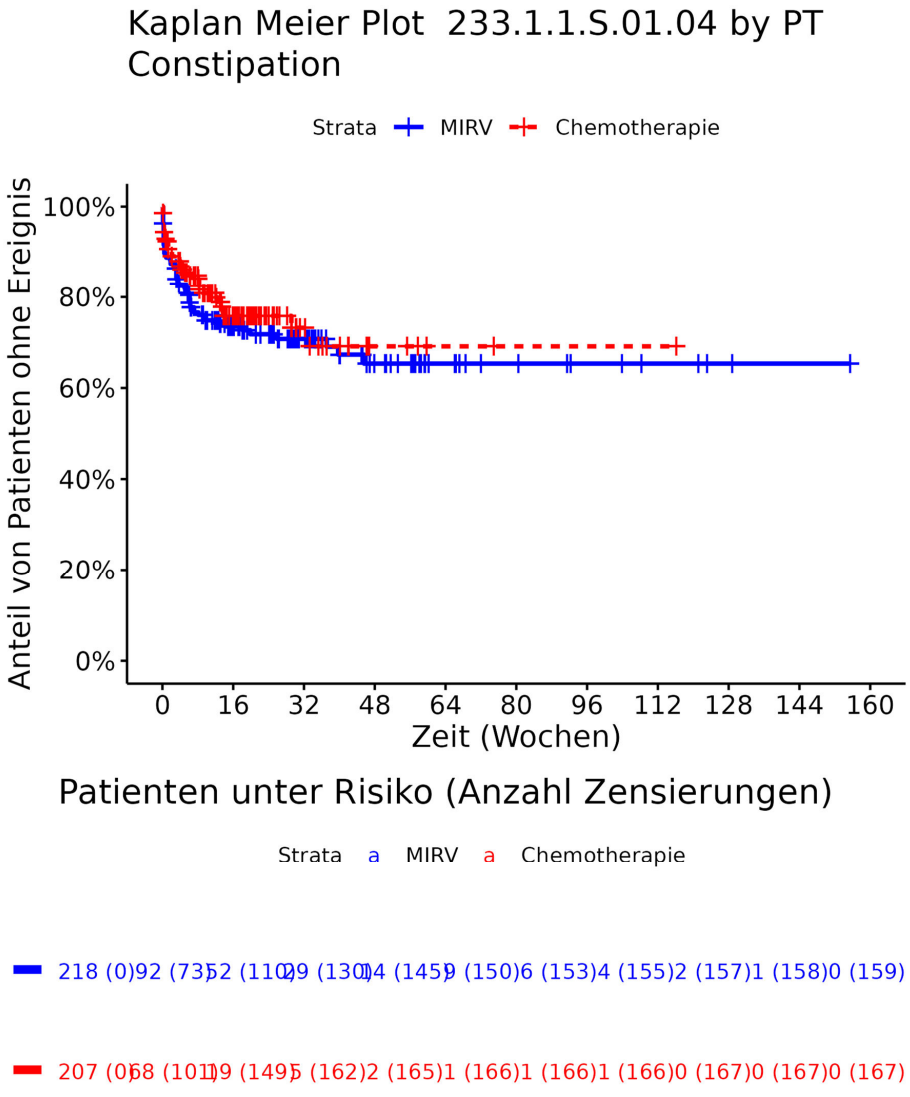
3.43. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Schmerzen Oberbauch: Kaplan-Meier-Plot



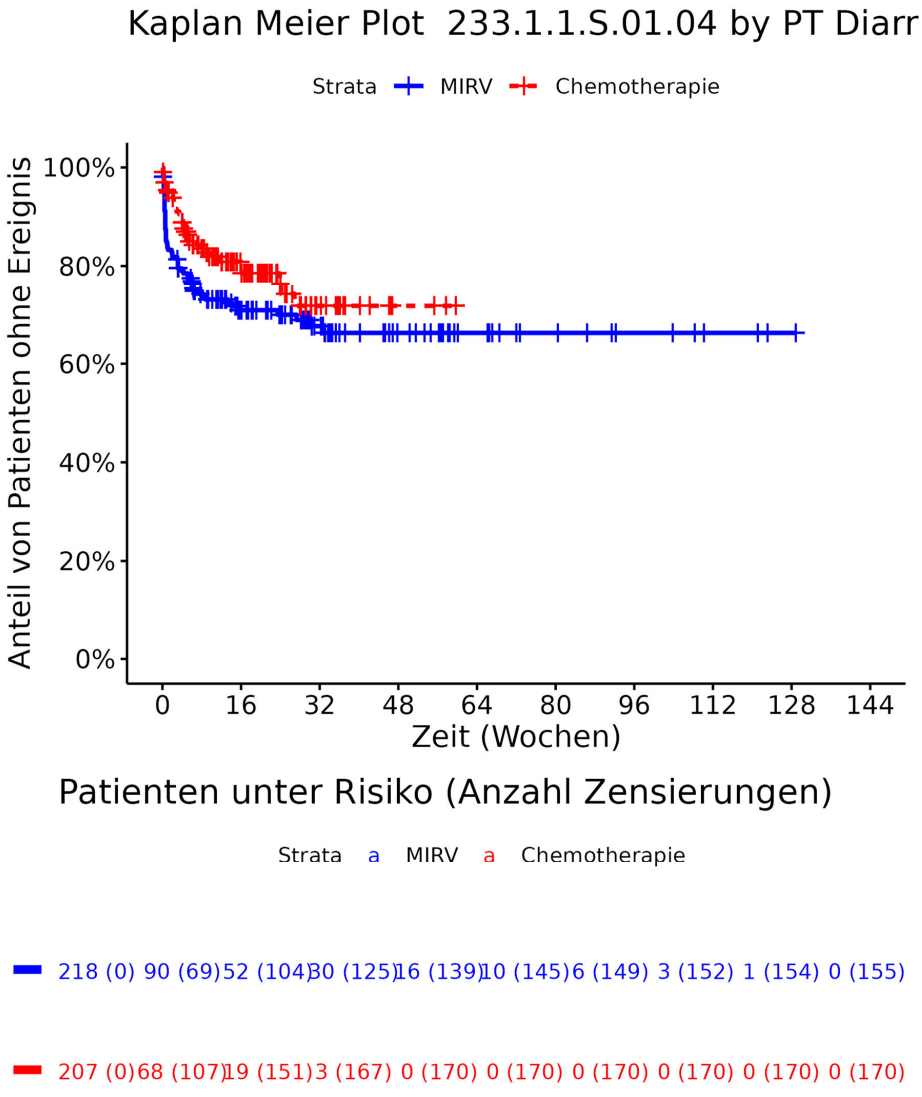
3.44. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Aszites: Kaplan-Meier-Plot



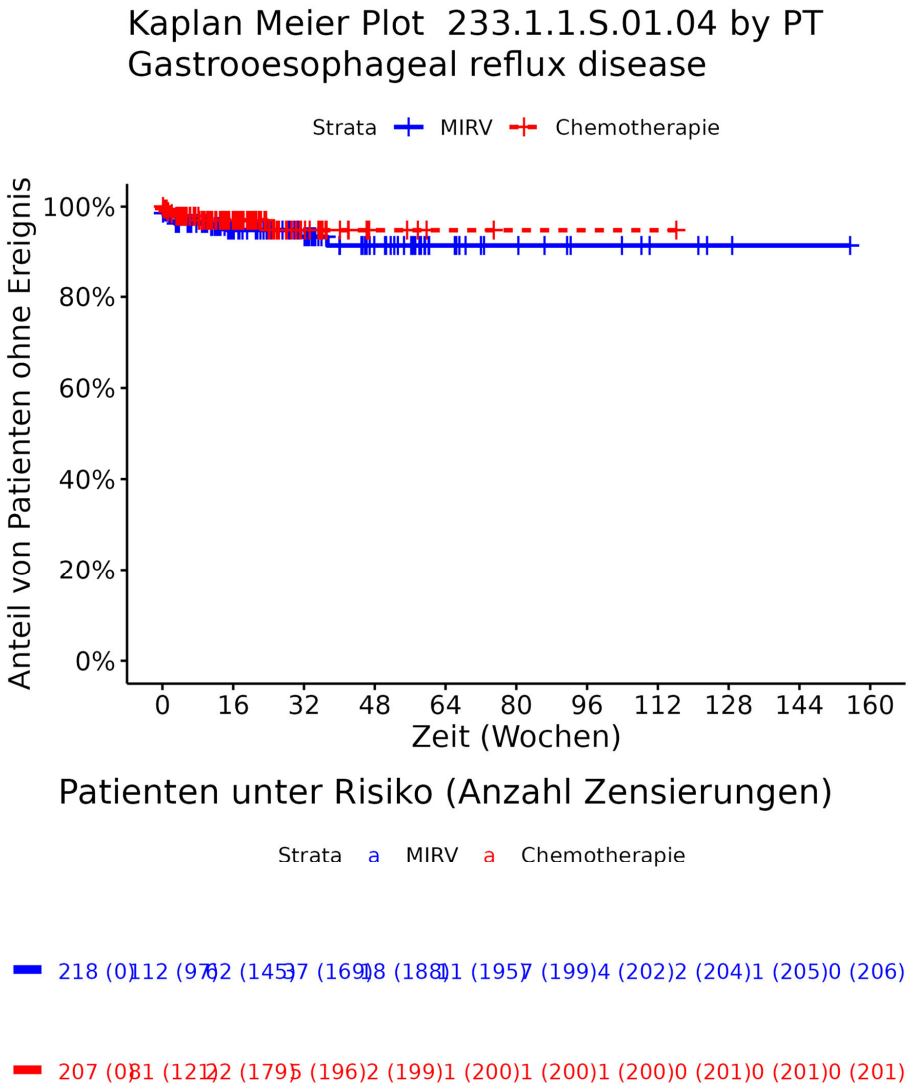
3.45. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation: Kaplan-Meier-Plot



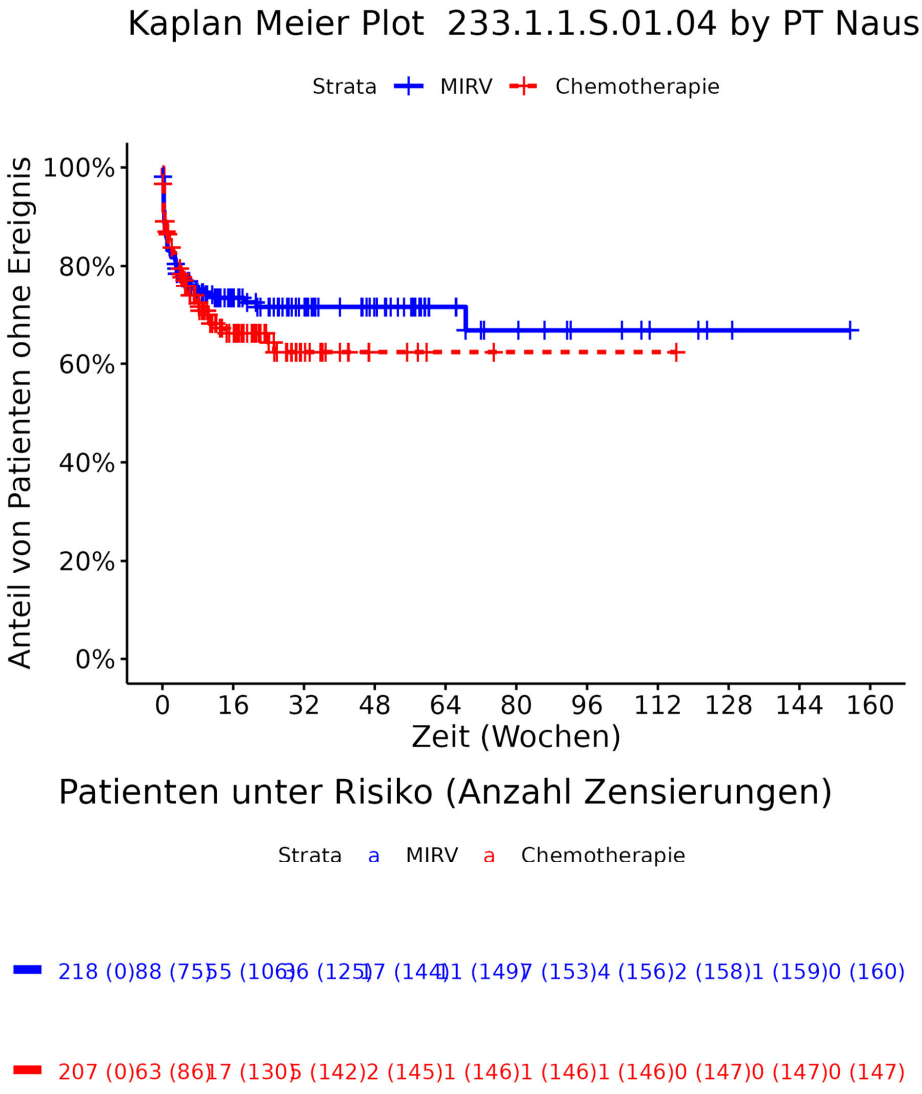
3.46. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö: Kaplan-Meier-Plot



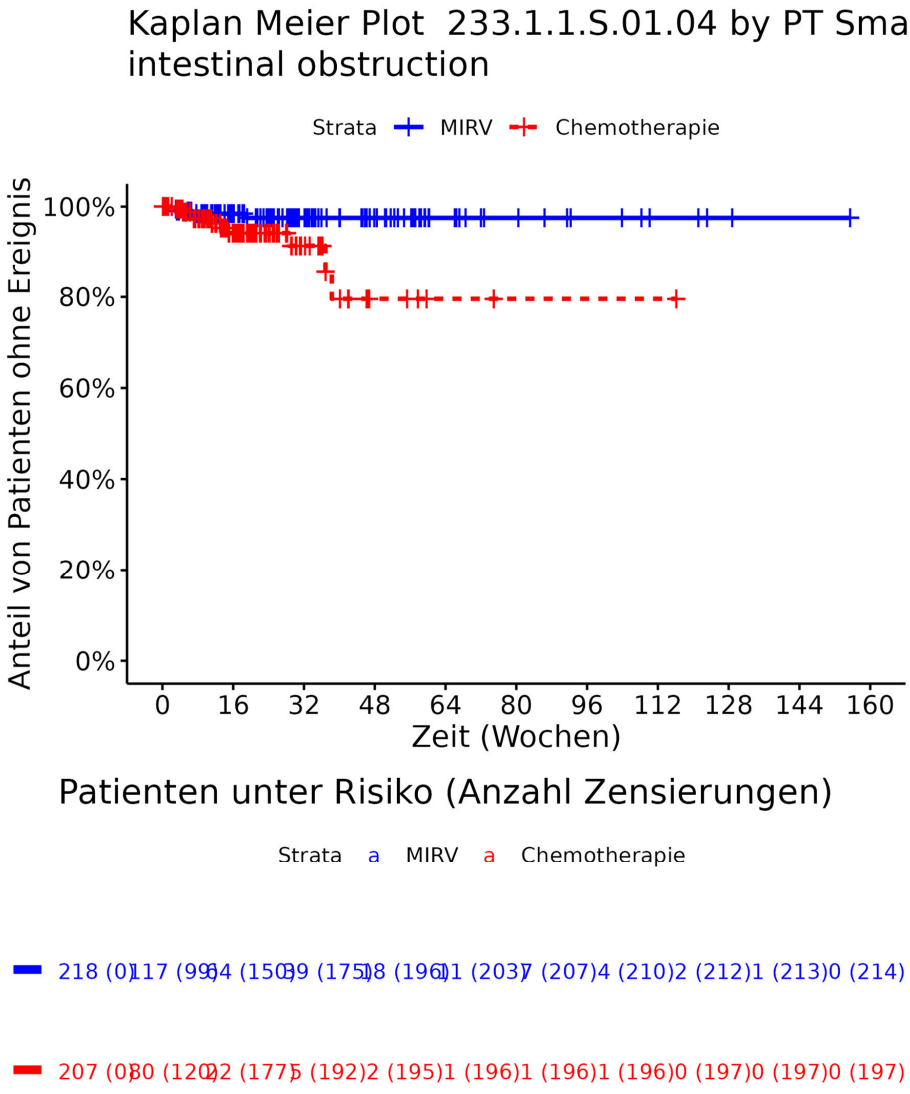
3.47. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastroösophageale Refluxerkrankung: Kaplan-Meier-Plot



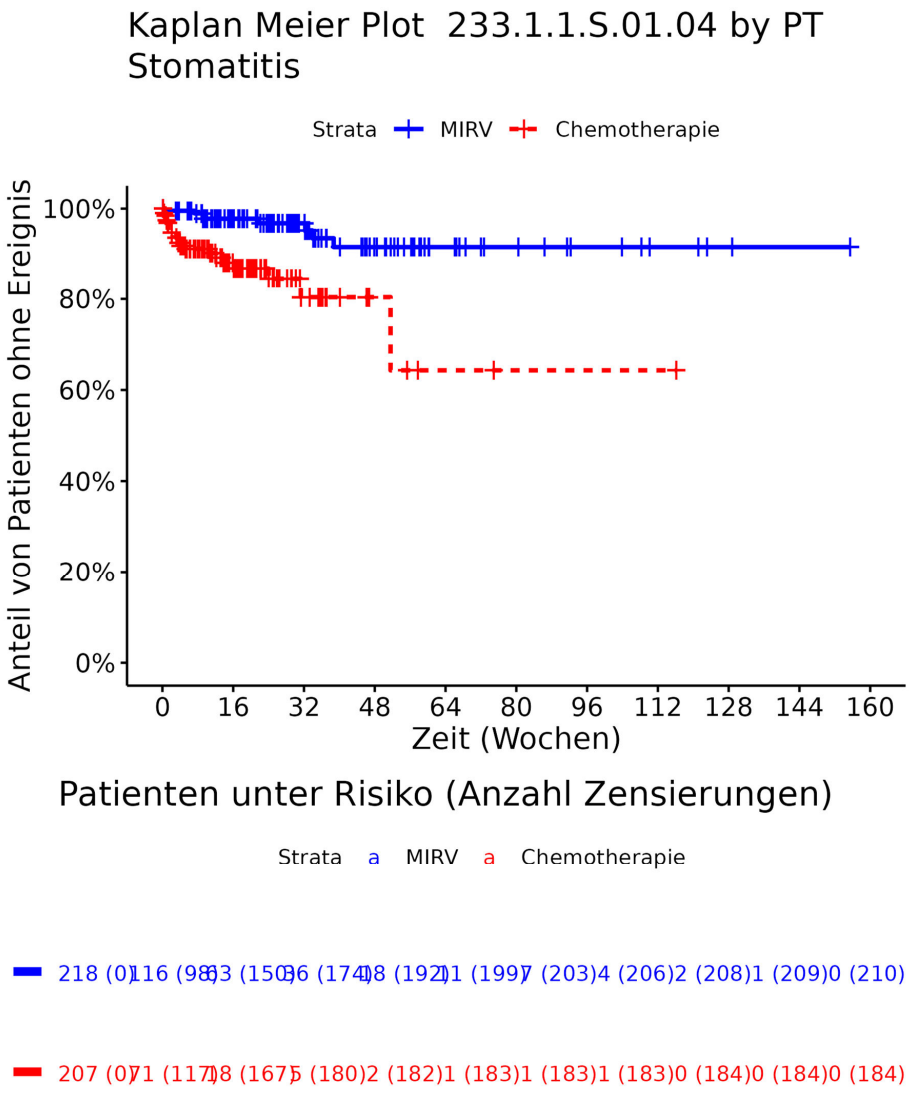
3.48. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit: Kaplan-Meier-Plot



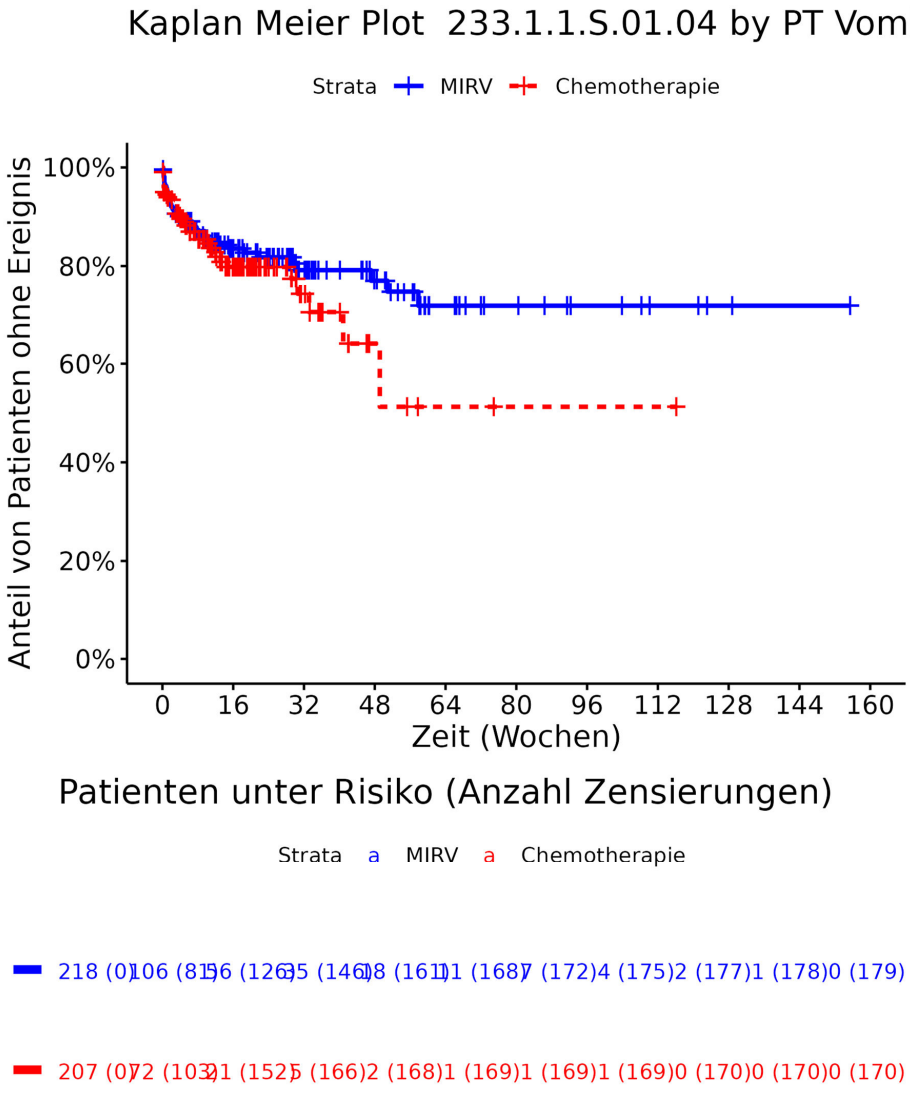
3.49. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



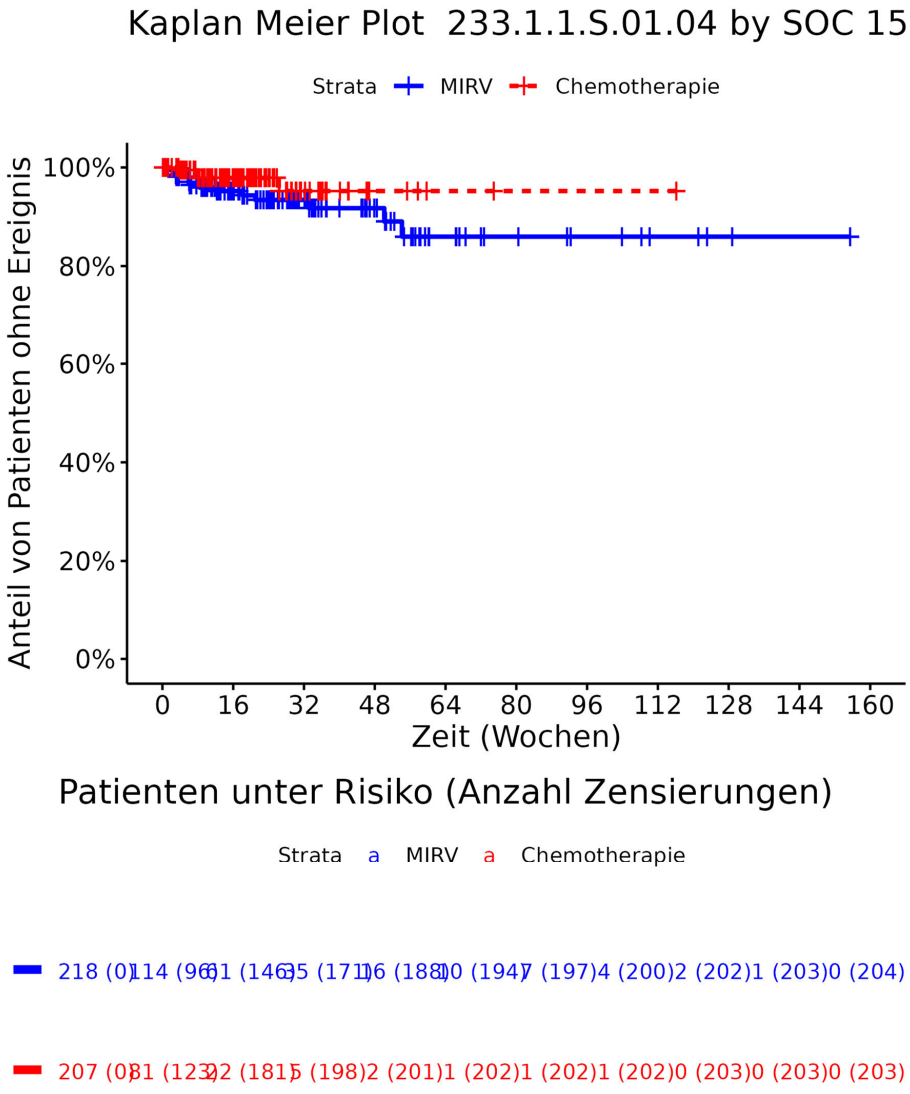
3.50. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis: Kaplan-Meier-Plot



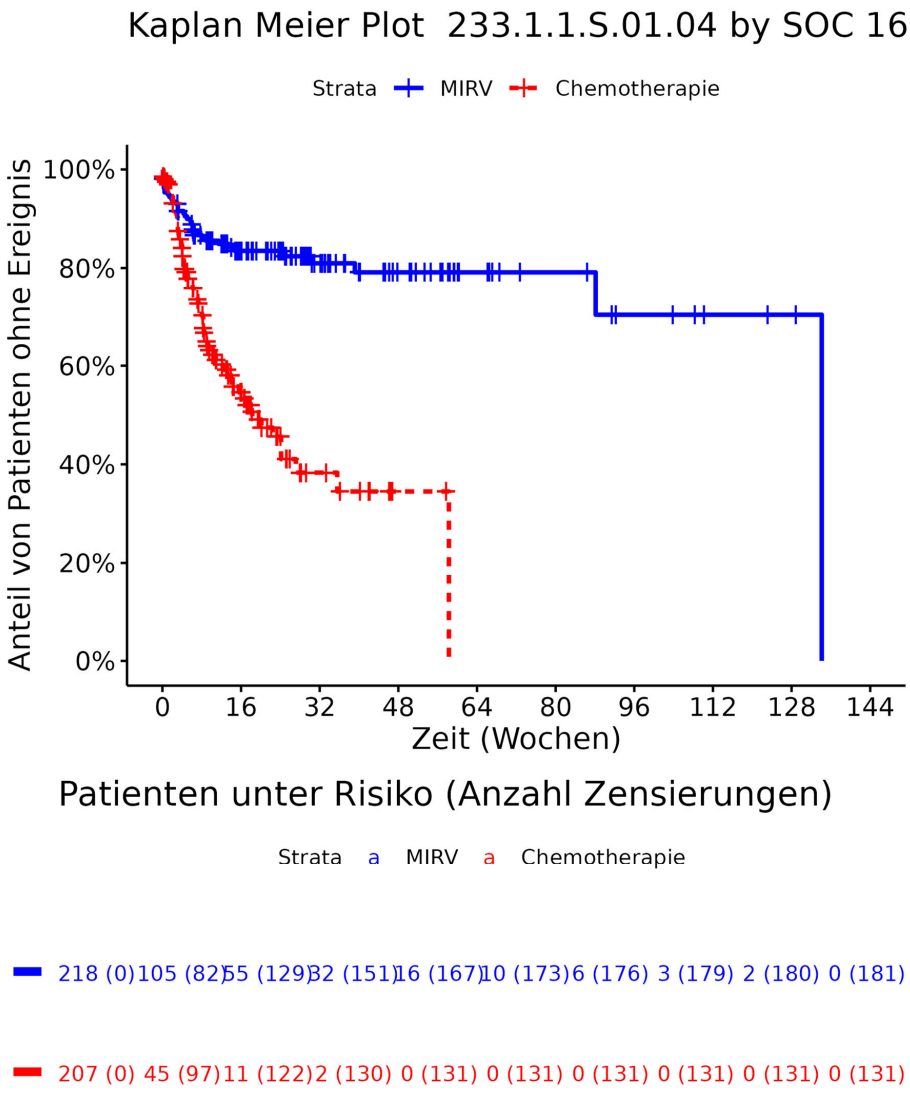
3.51. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen: Kaplan-Meier-Plot



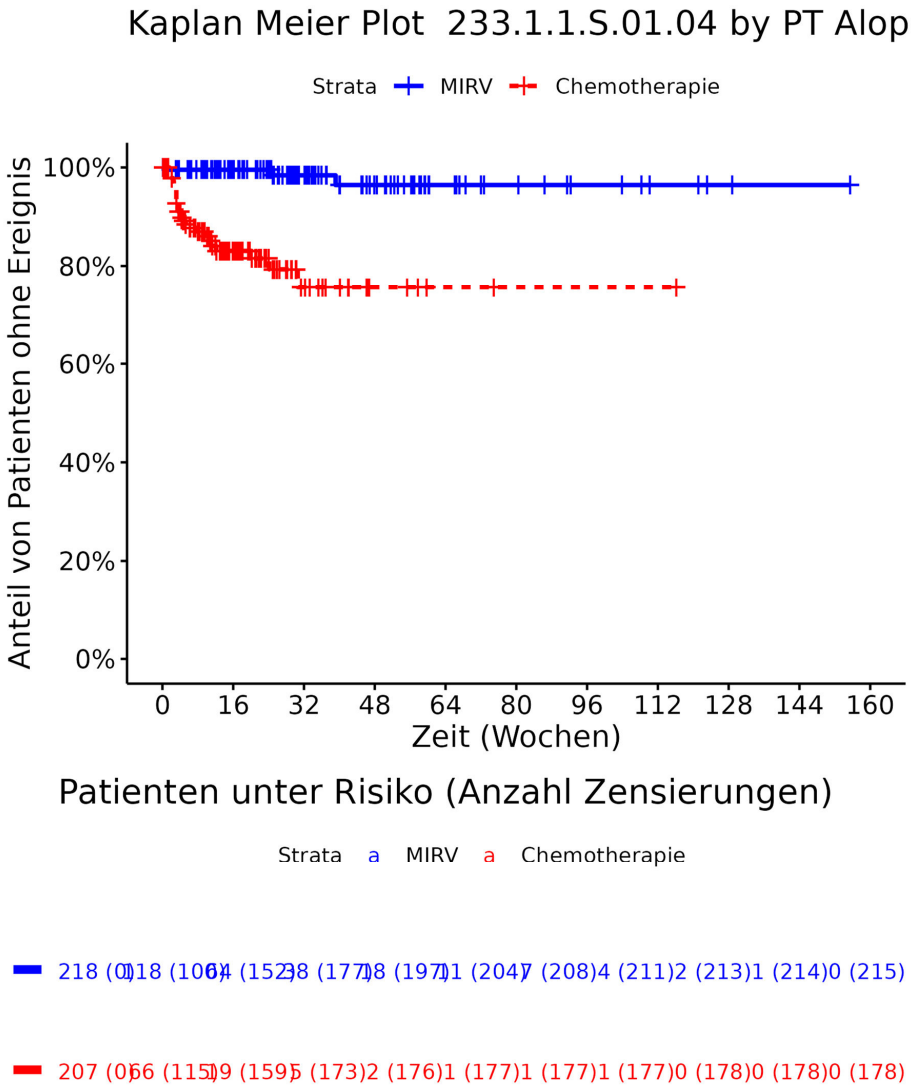
3.52. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Leber- und Gallenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



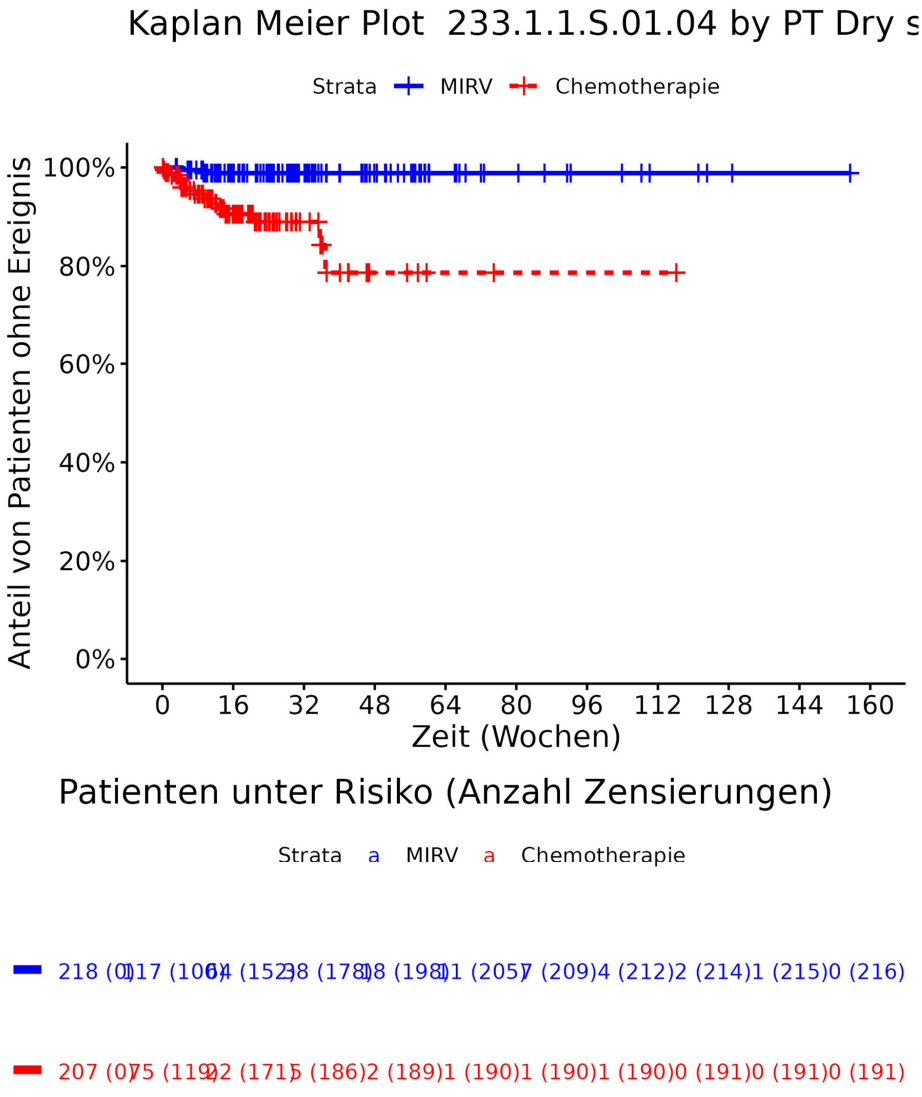
3.53. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



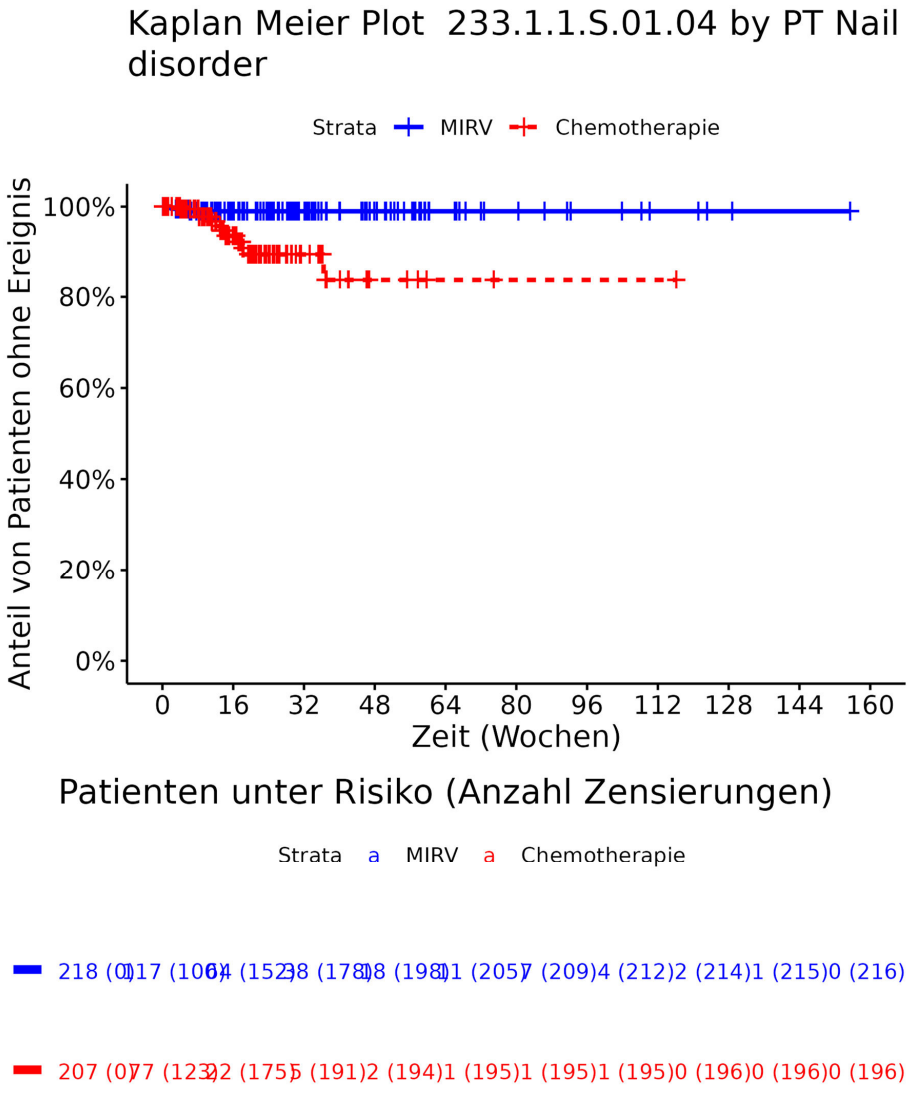
3.54. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie: Kaplan-Meier-Plot



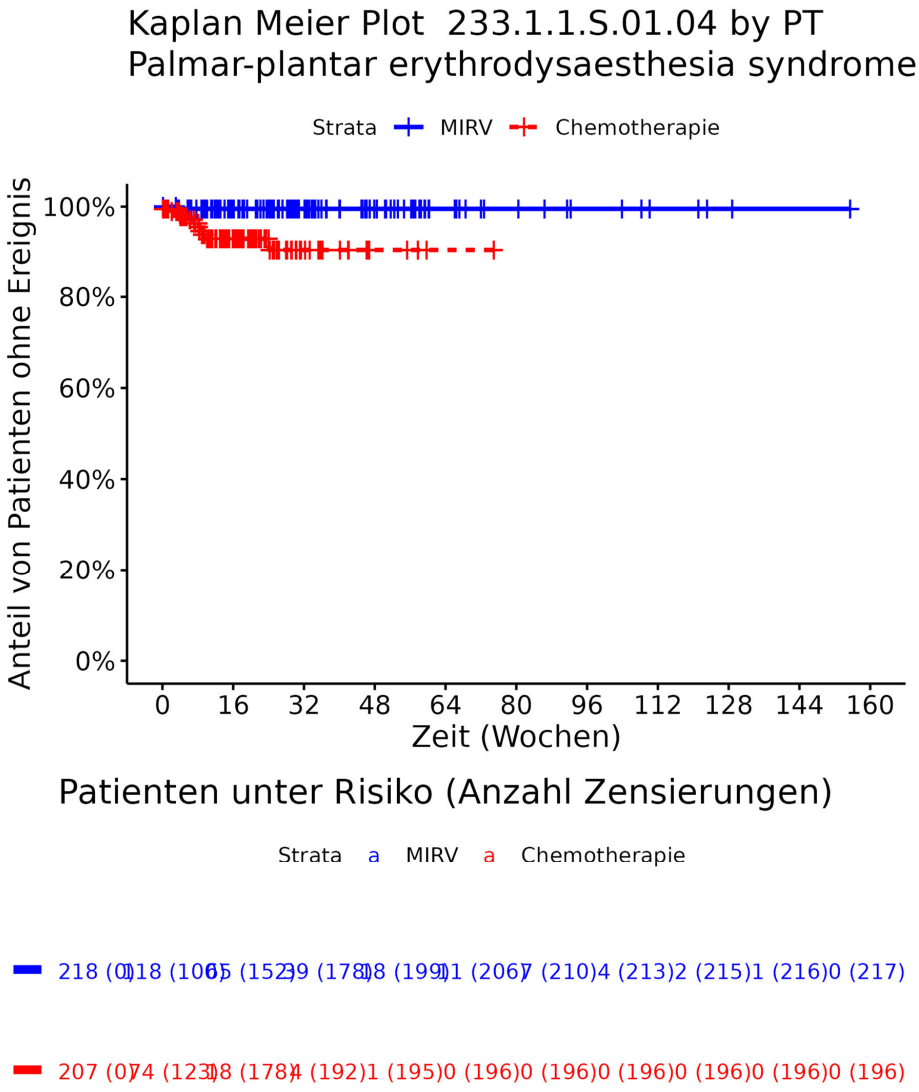
3.55. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut: Kaplan-Meier-Plot



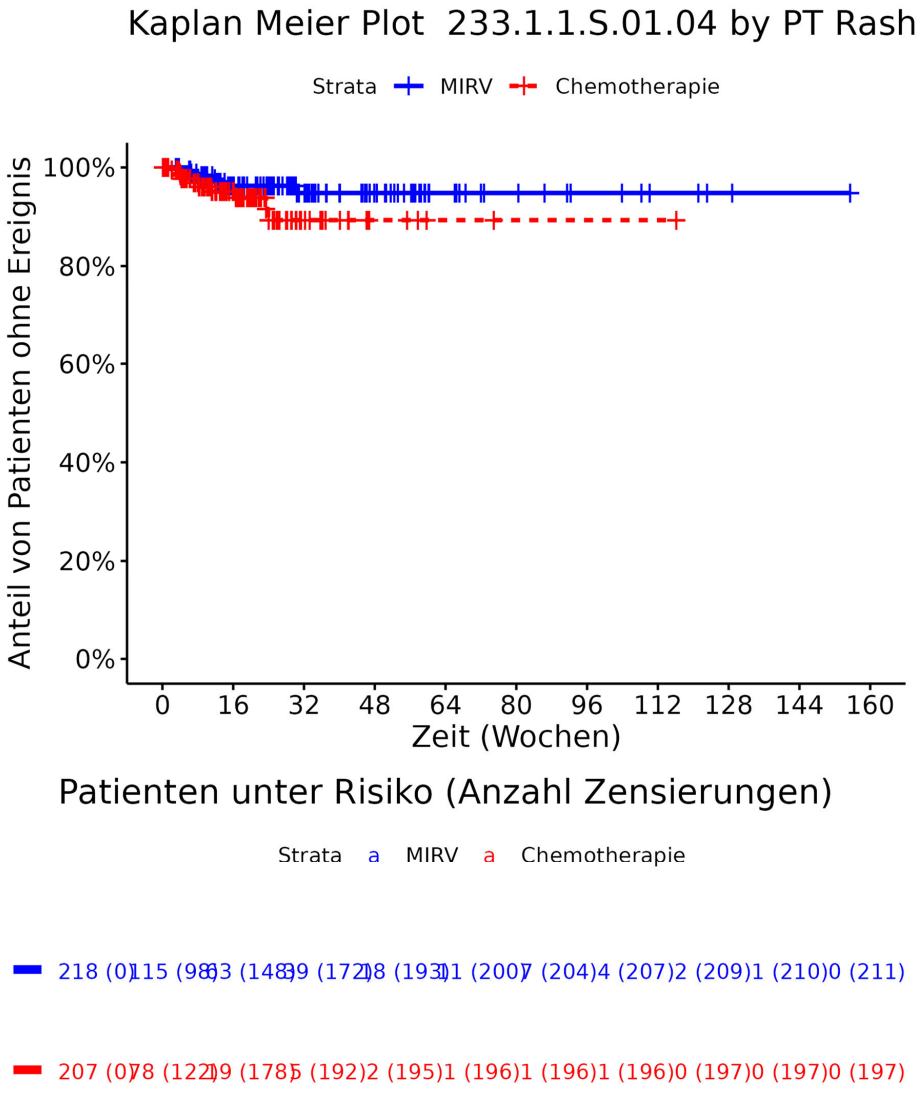
3.56. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen: Kaplan-Meier-Plot



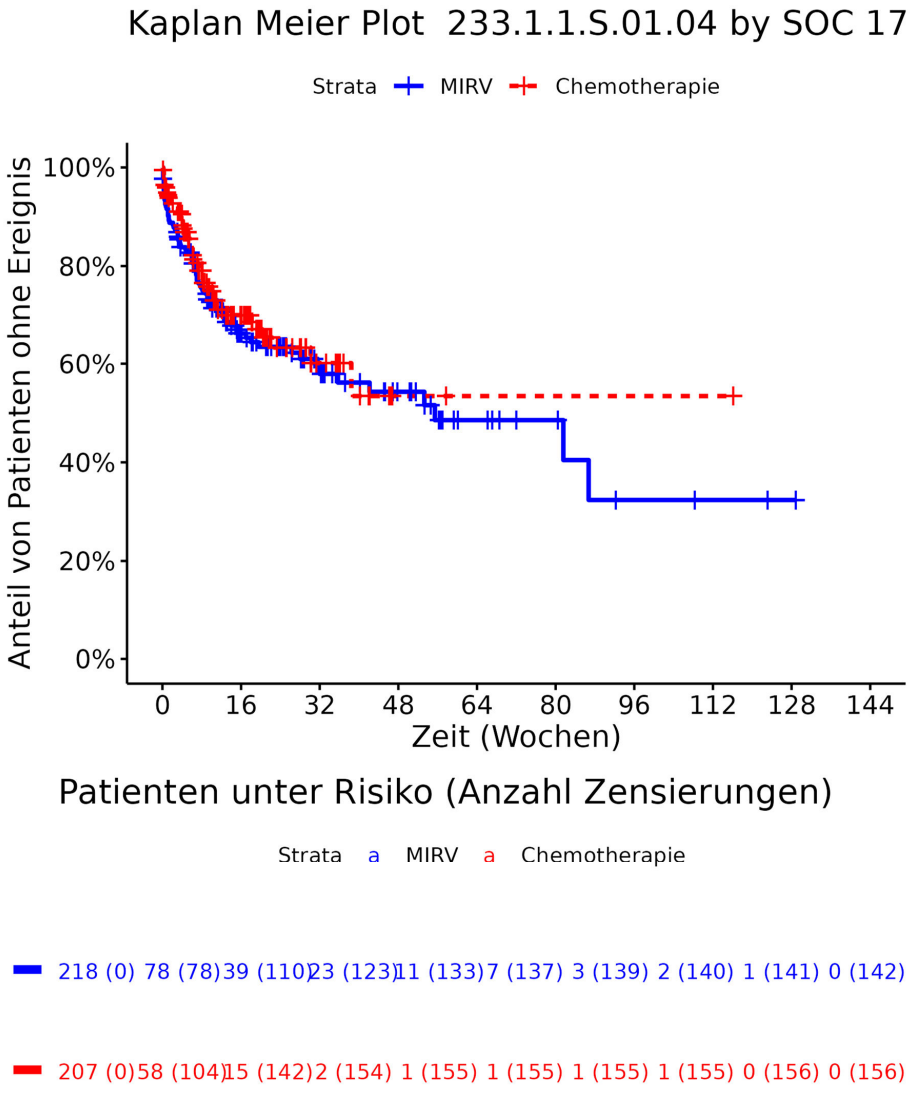
3.57. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom: Kaplan-Meier-Plot



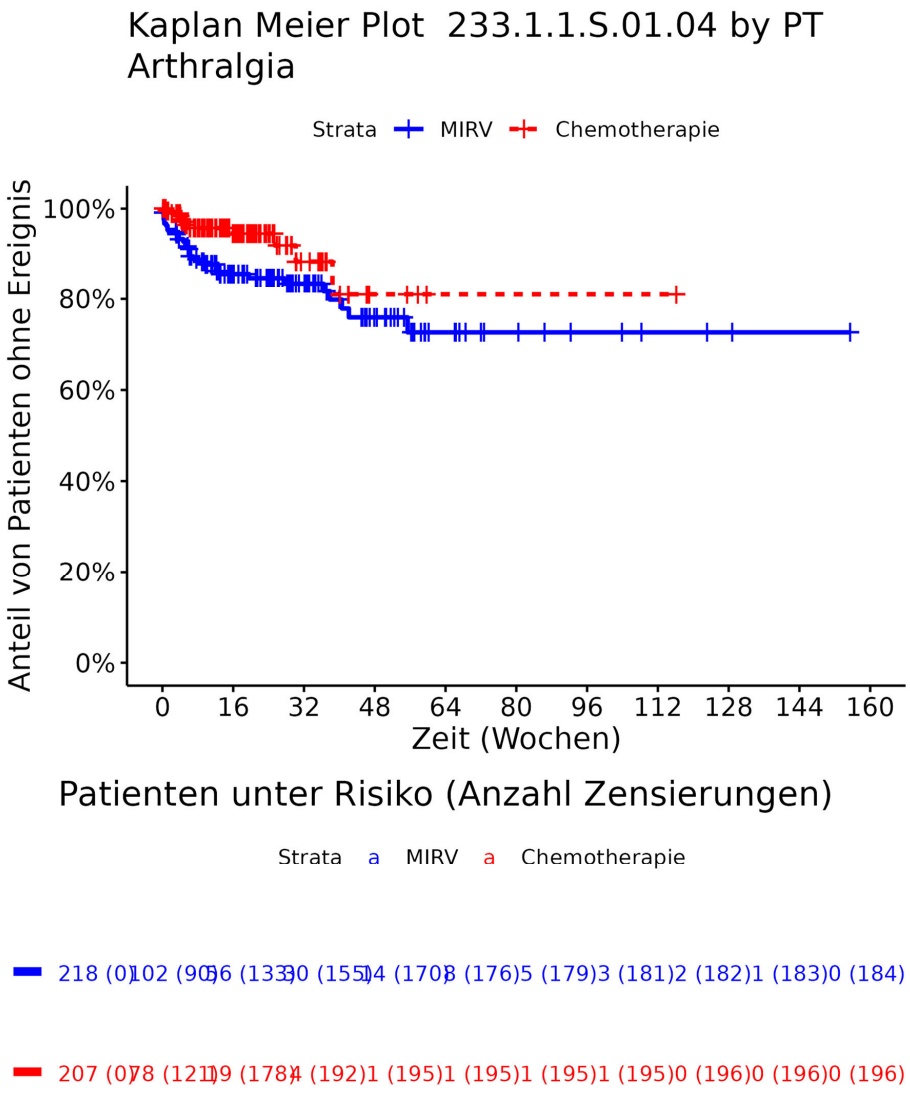
3.58. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ausschlag: Kaplan-Meier-Plot



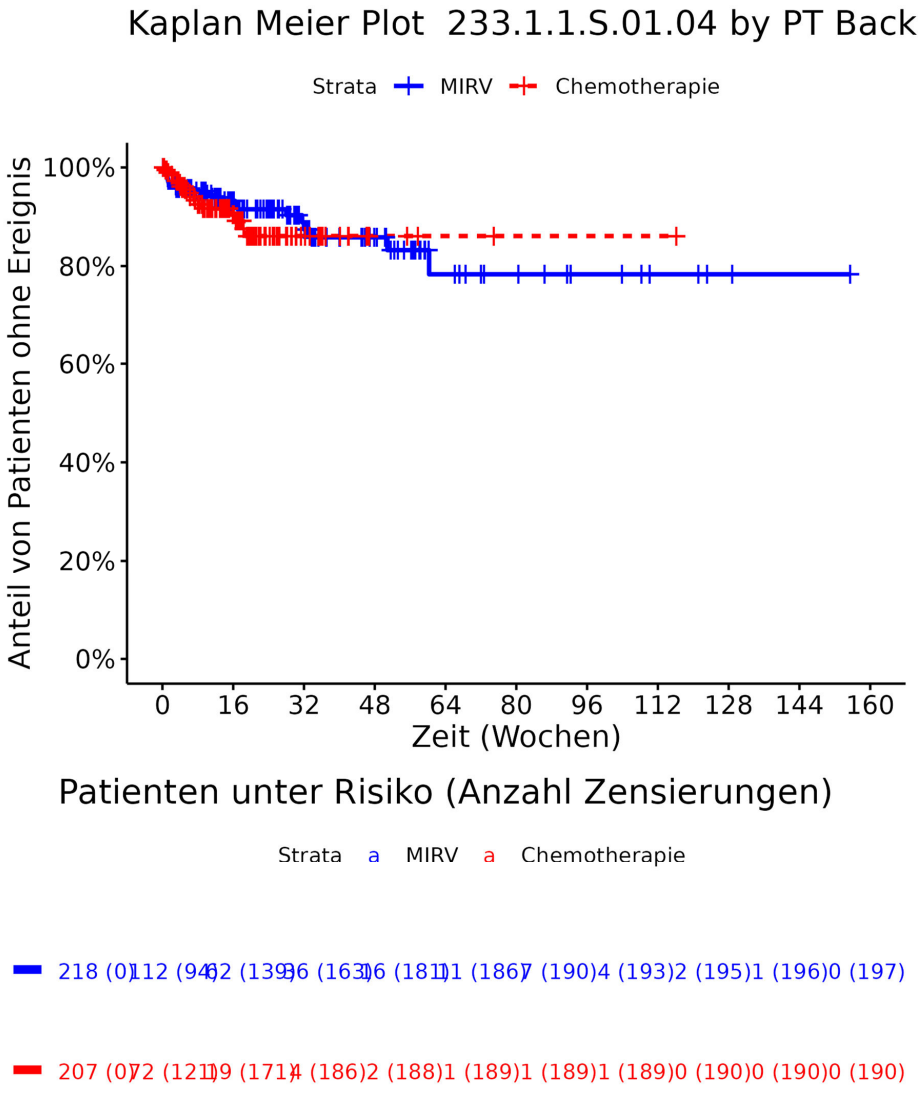
3.59. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



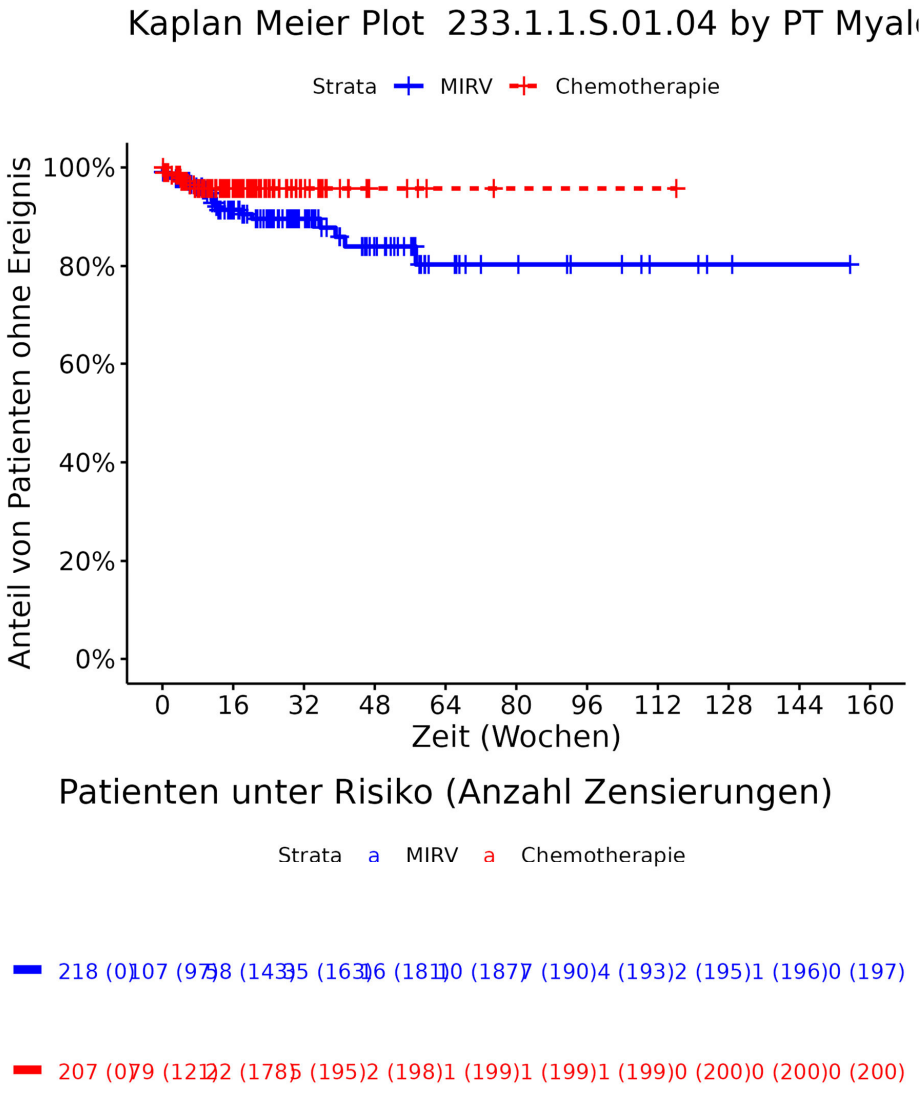
3.60. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie: Kaplan-Meier-Plot



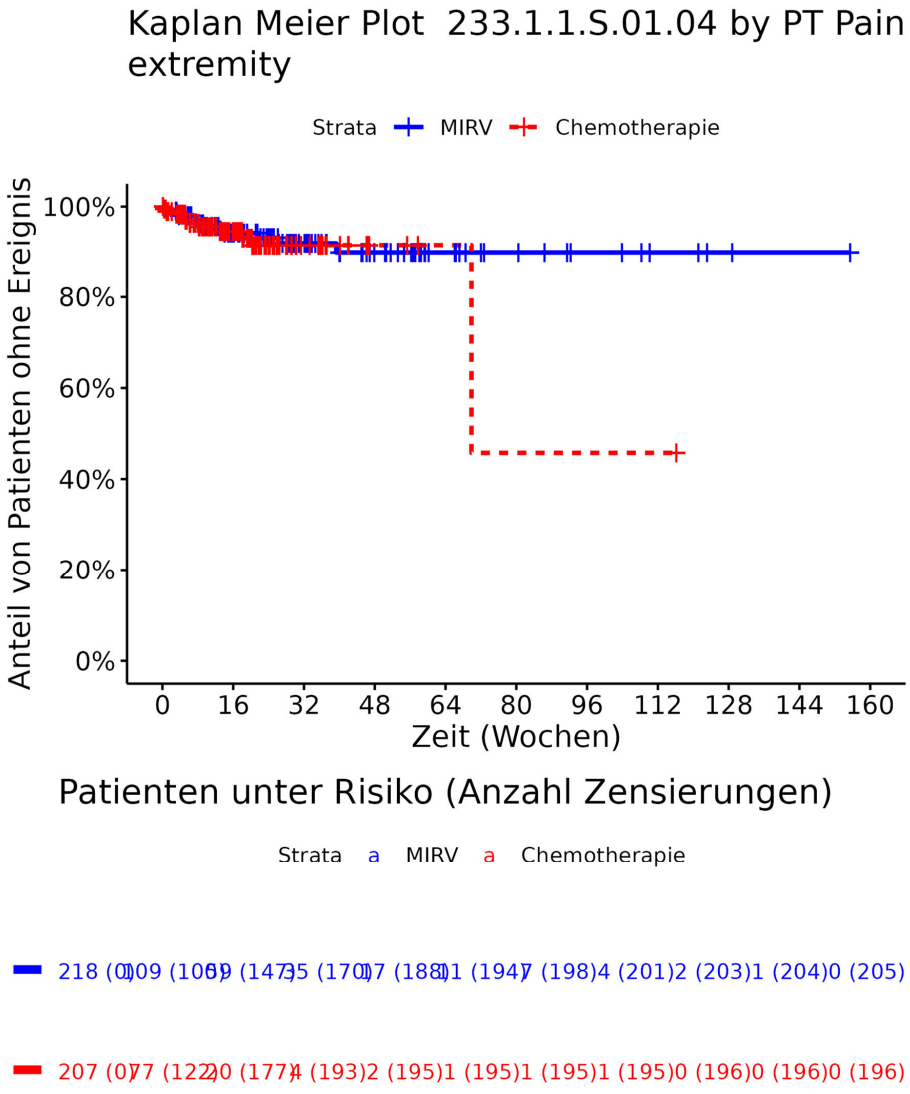
3.61. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rückenschmerzen: Kaplan-Meier-Plot



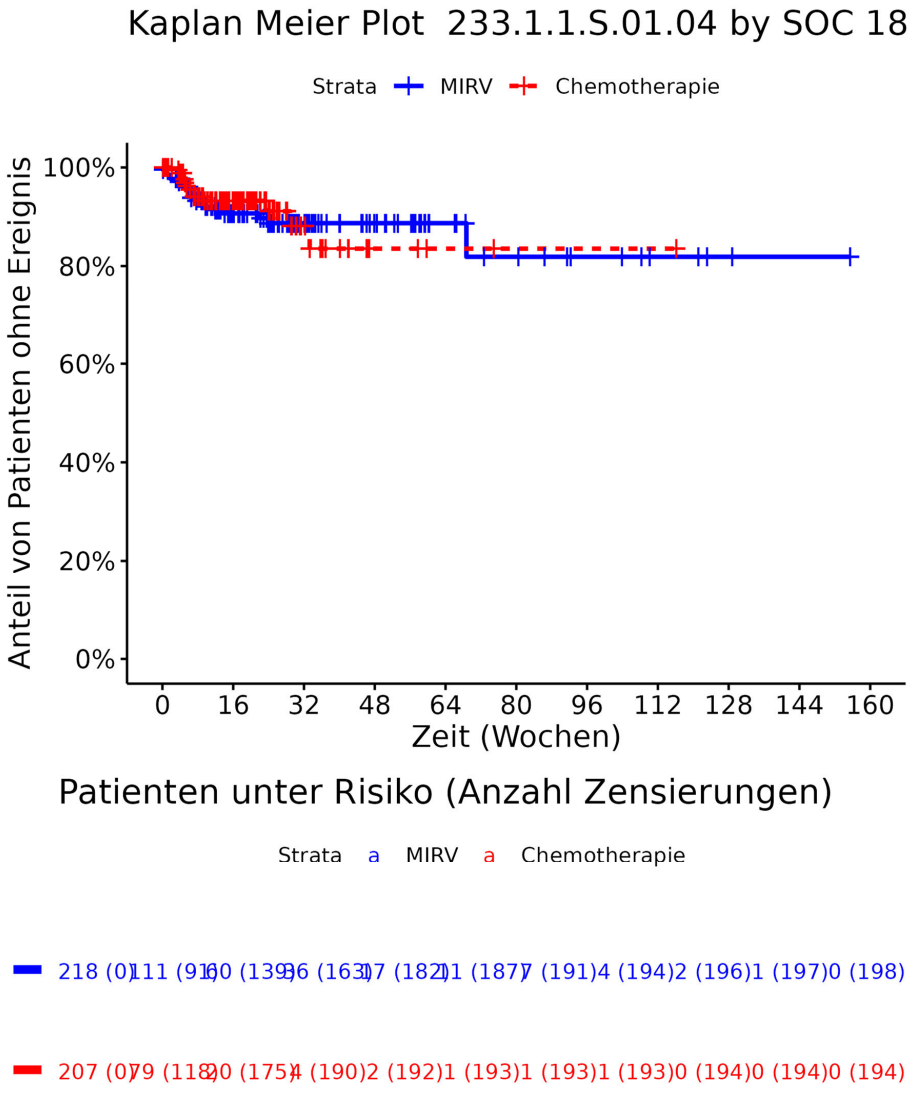
3.62. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie: Kaplan-Meier-Plot



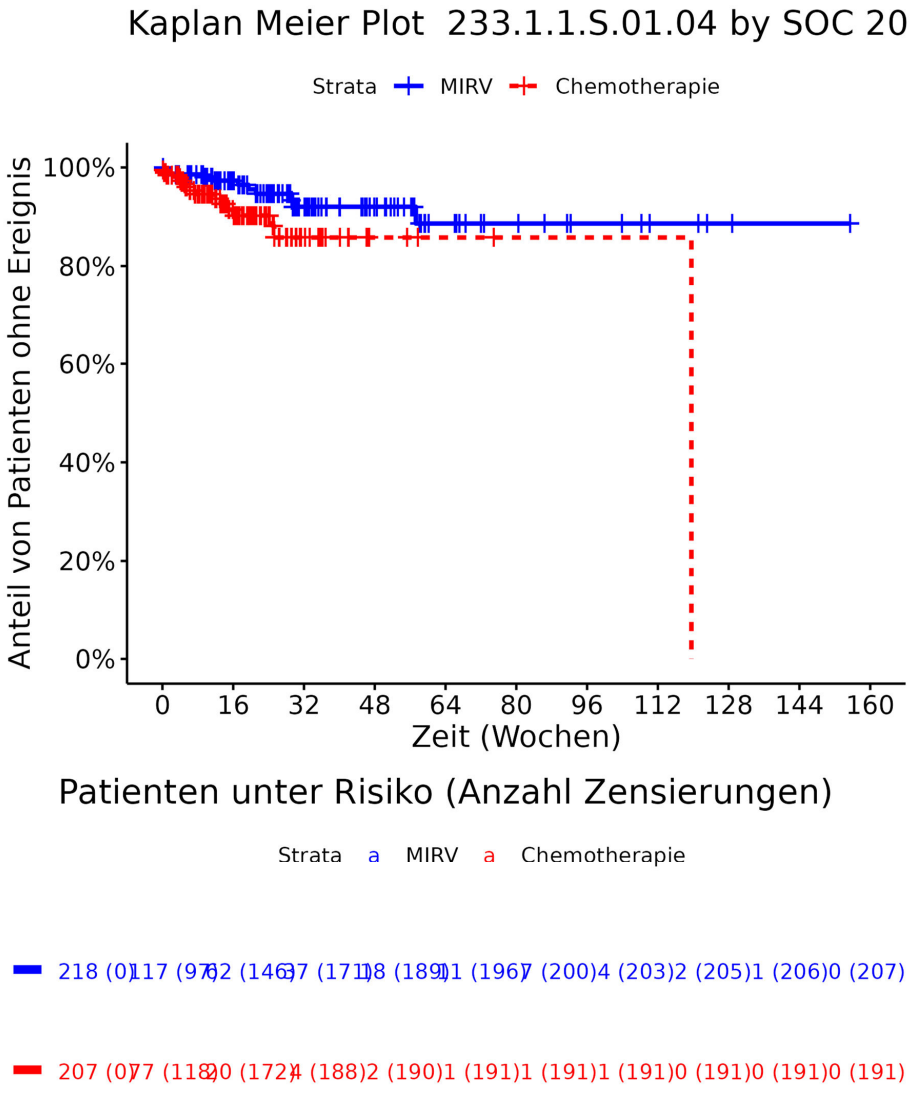
3.63. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerz in einer Extremität: Kaplan-Meier-Plot



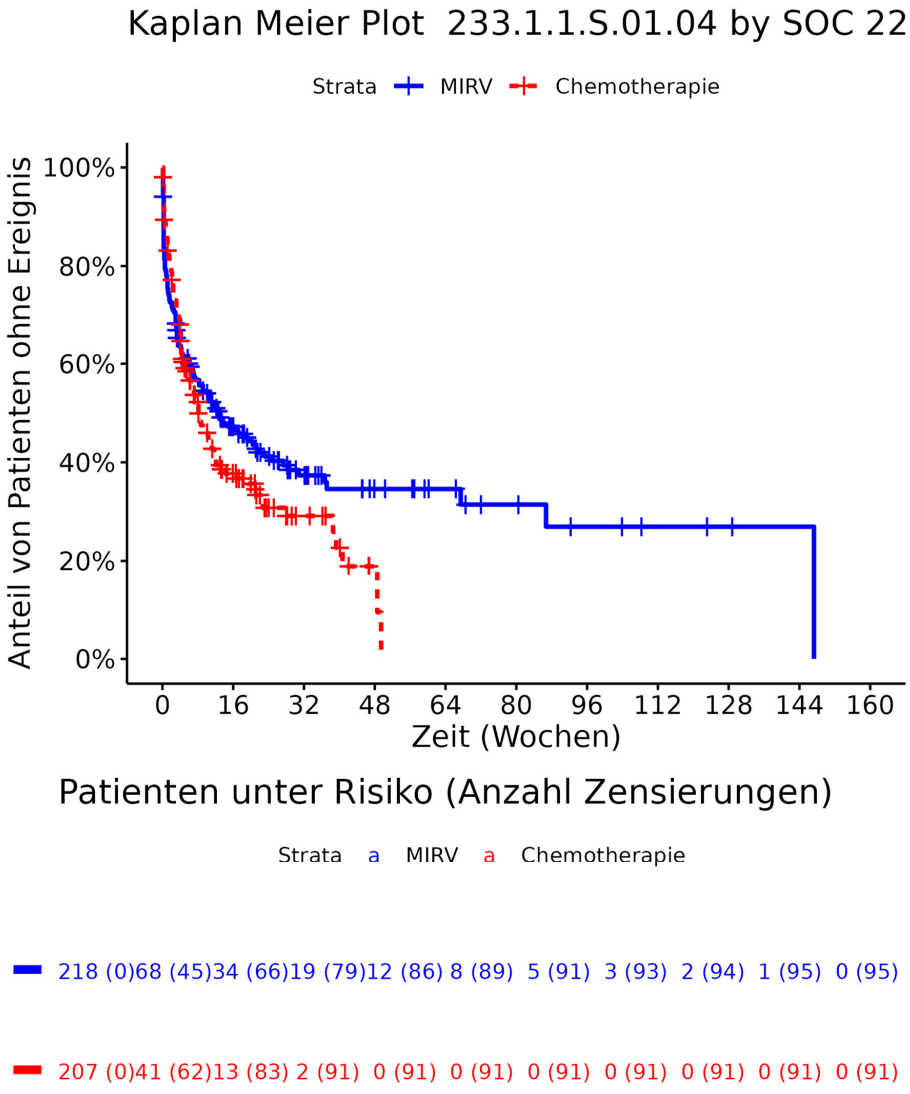
3.64. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



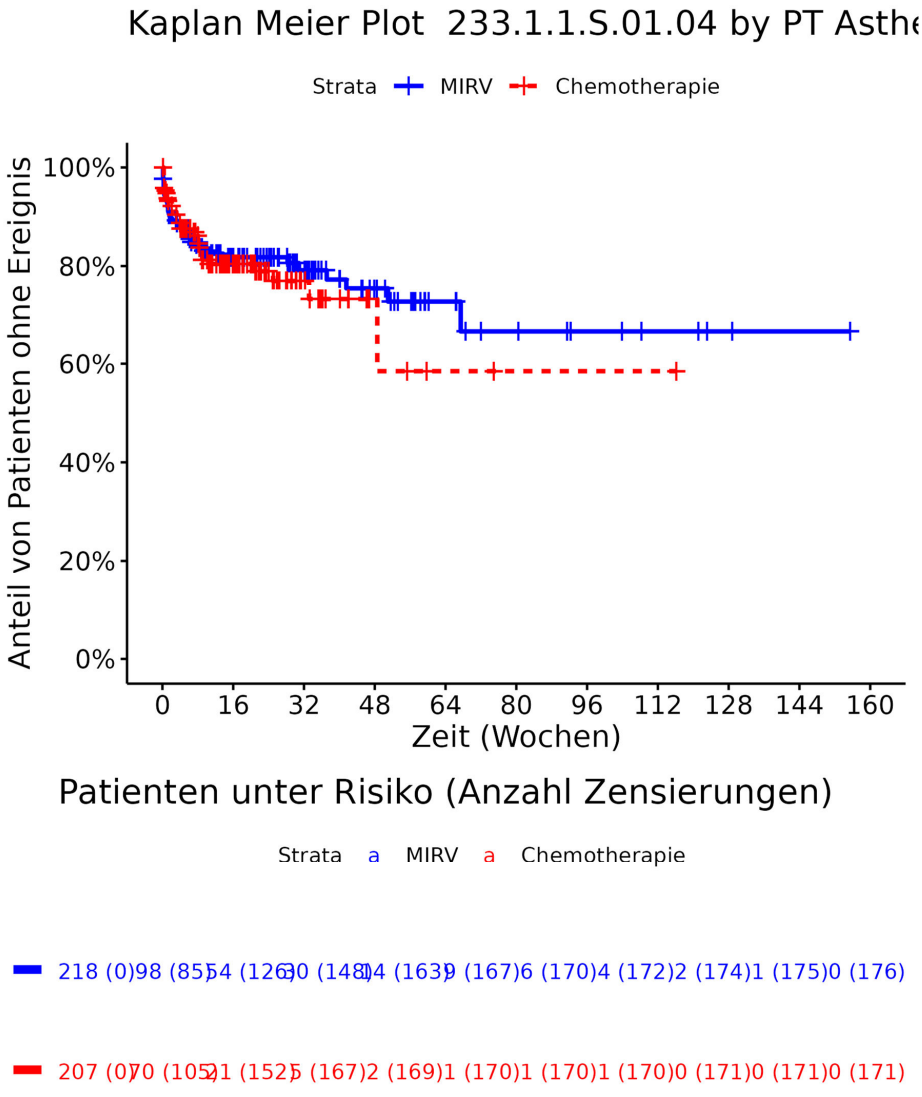
3.65. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



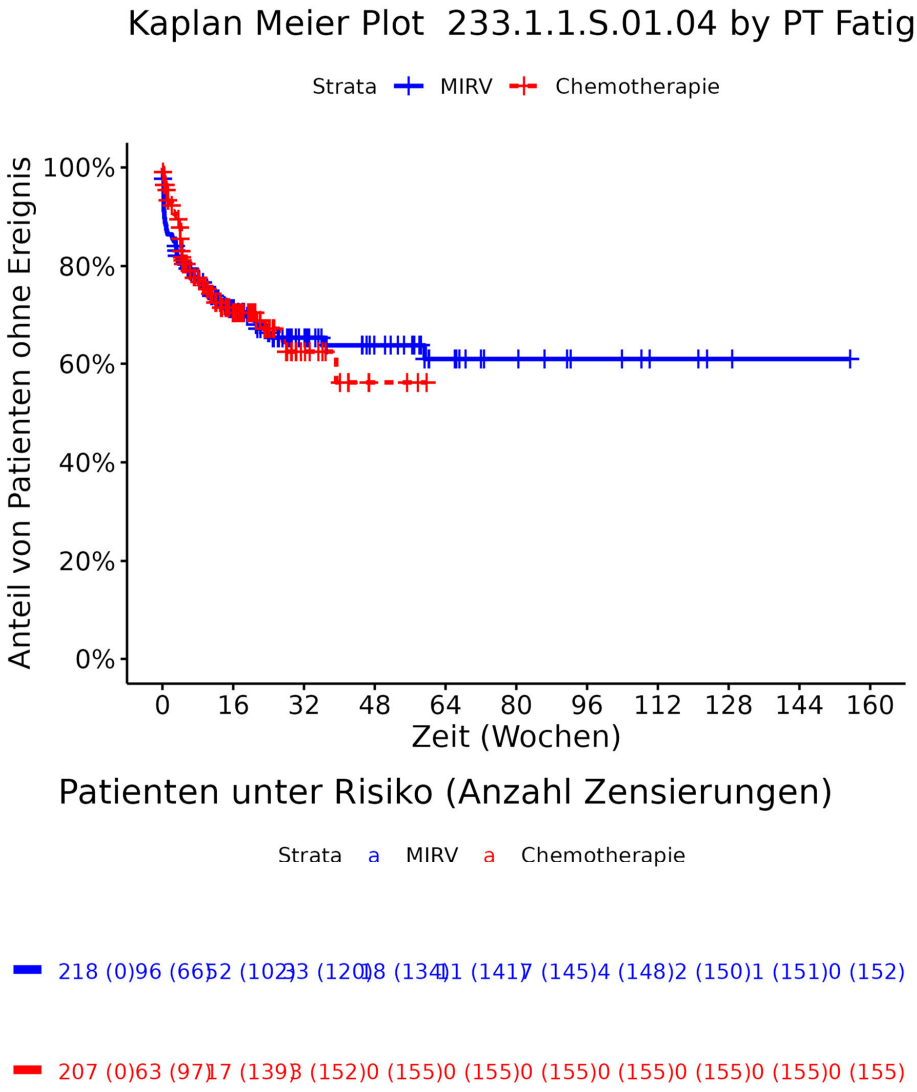
3.66. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



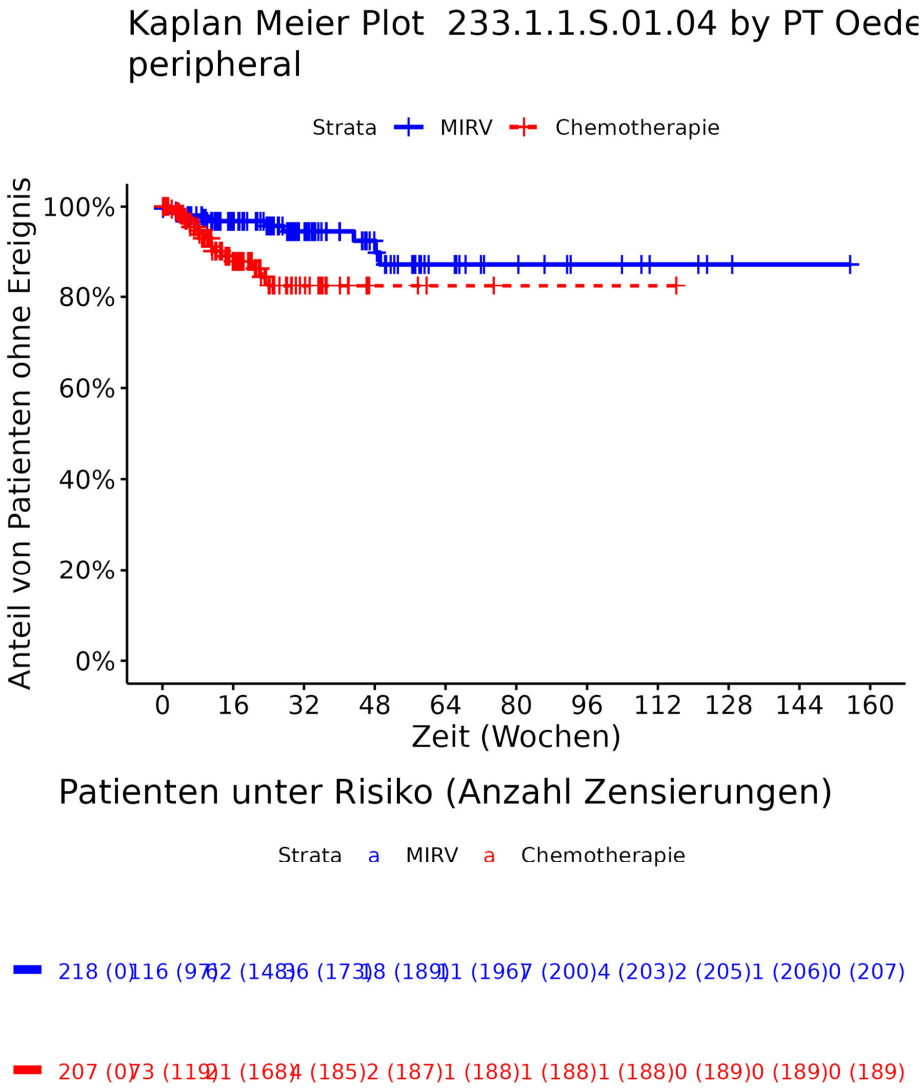
3.67. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie: Kaplan-Meier-Plot



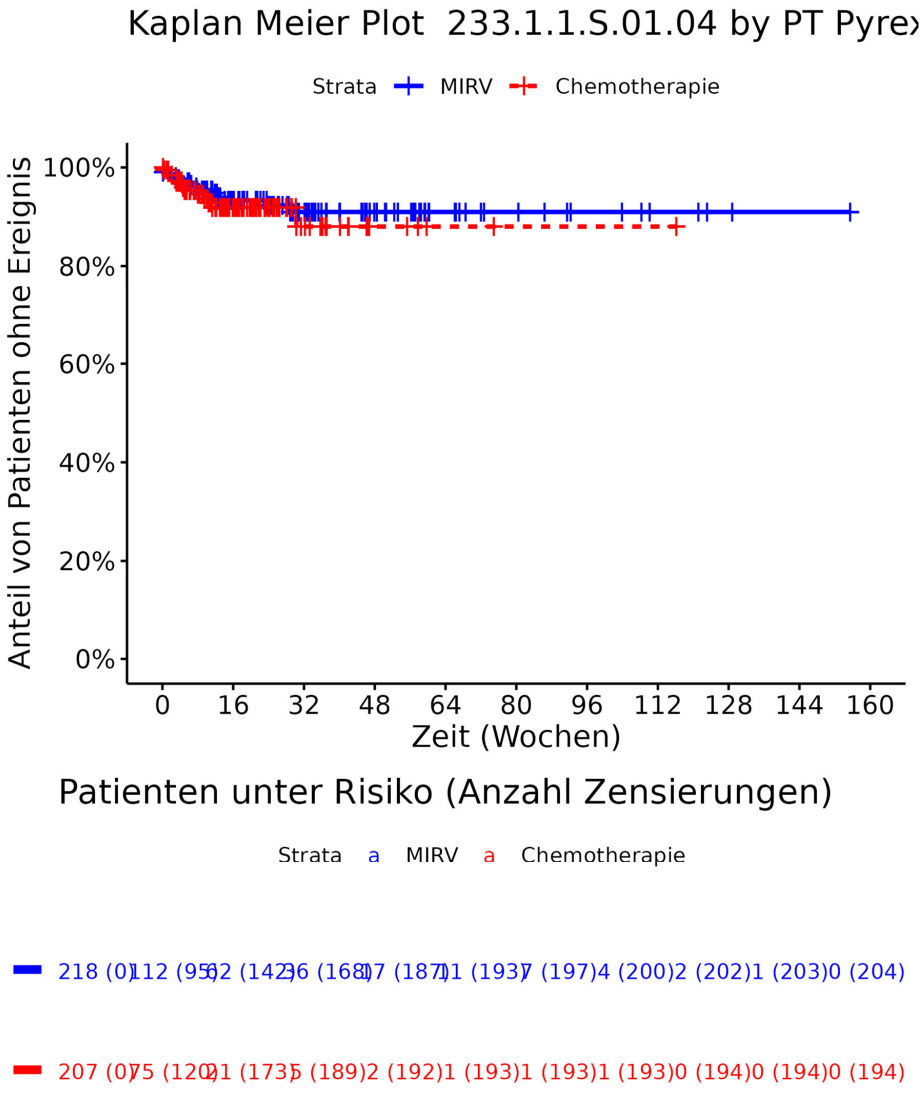
3.68. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung: Kaplan-Meier-Plot



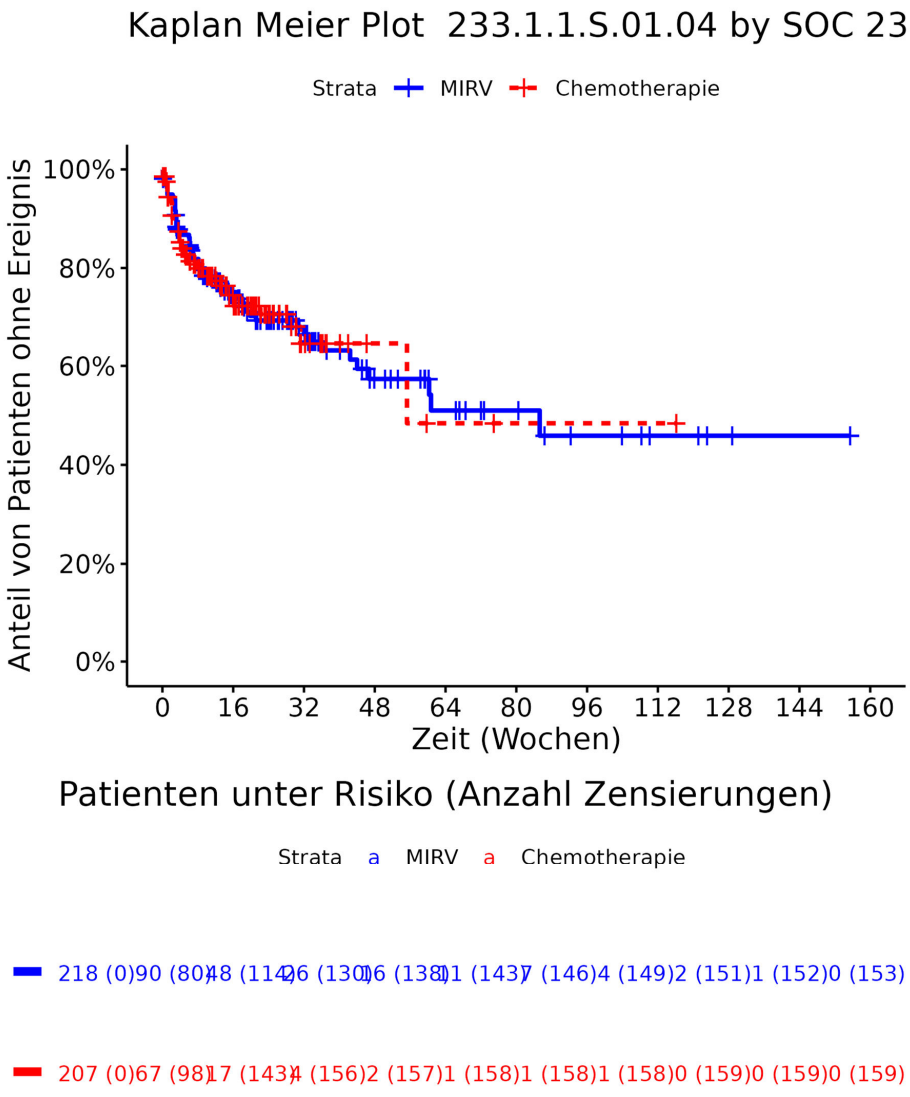
3.69. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher: Kaplan-Meier-Plot



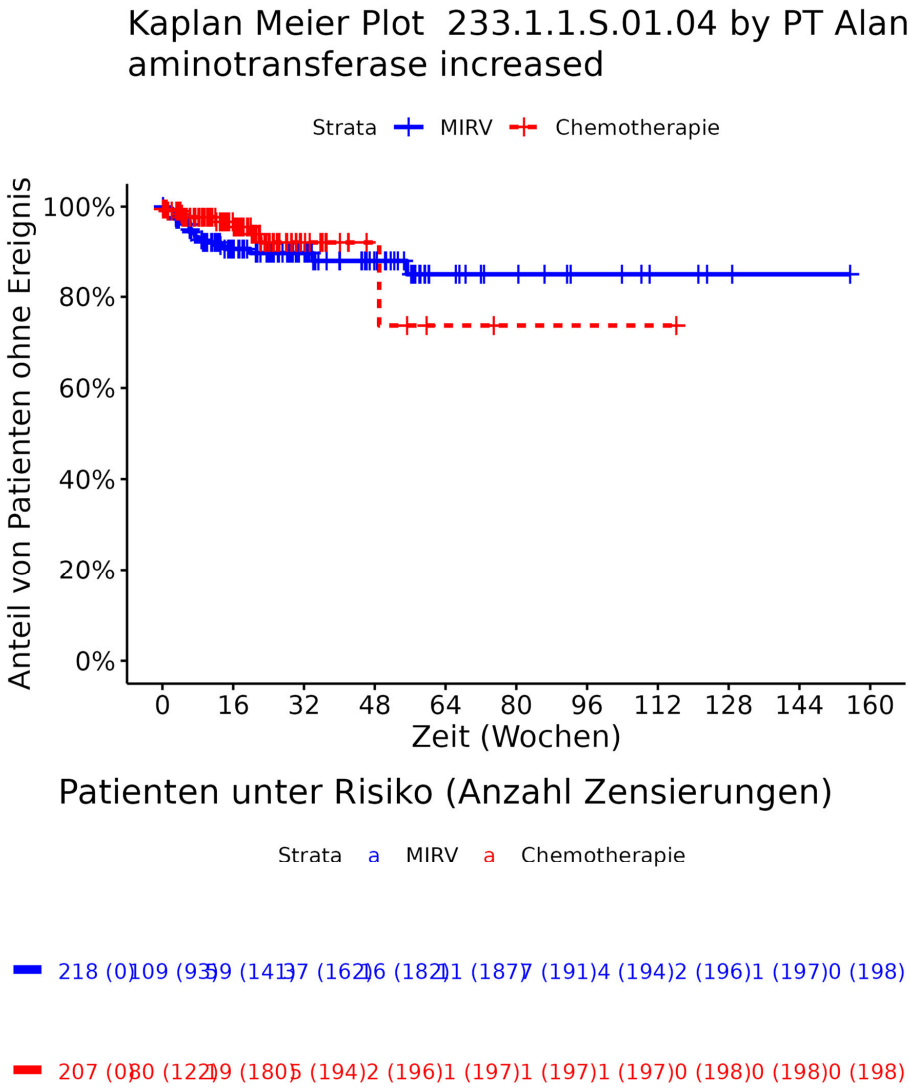
3.70. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber: Kaplan-Meier-Plot



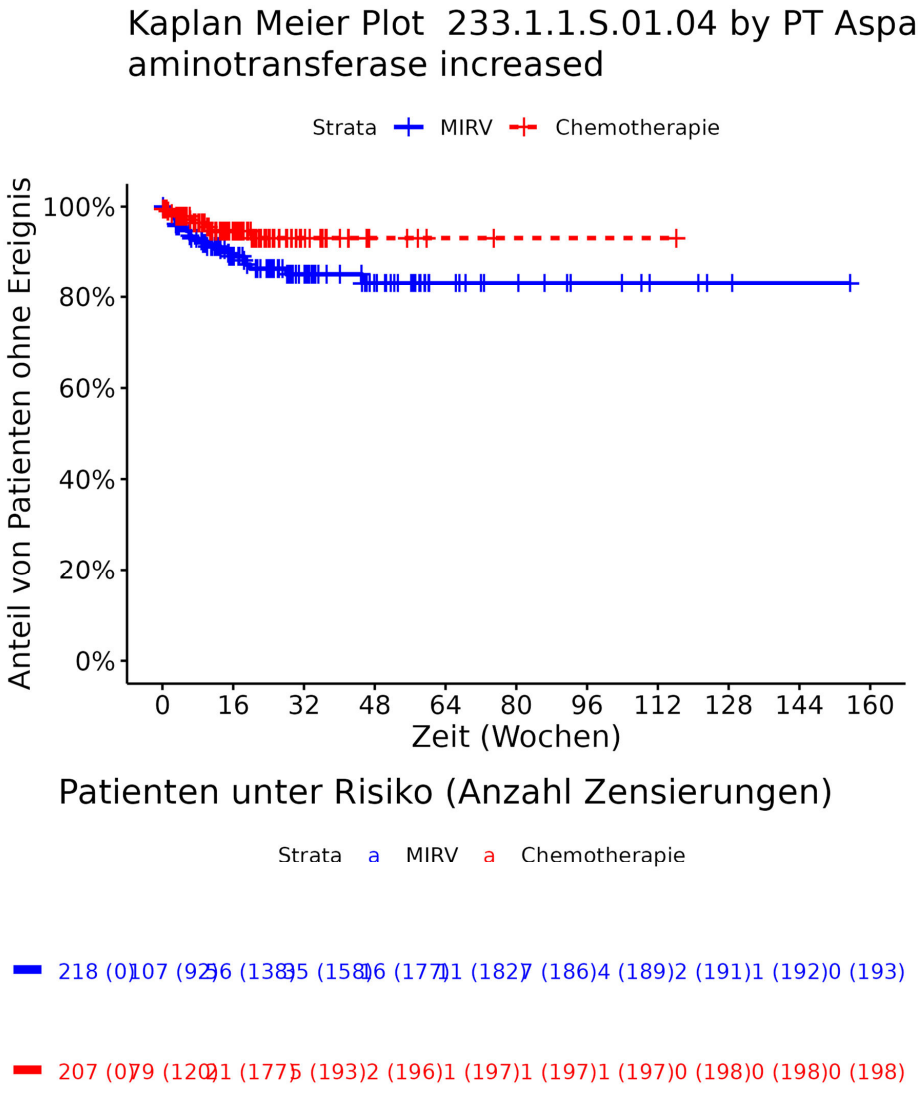
3.71. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



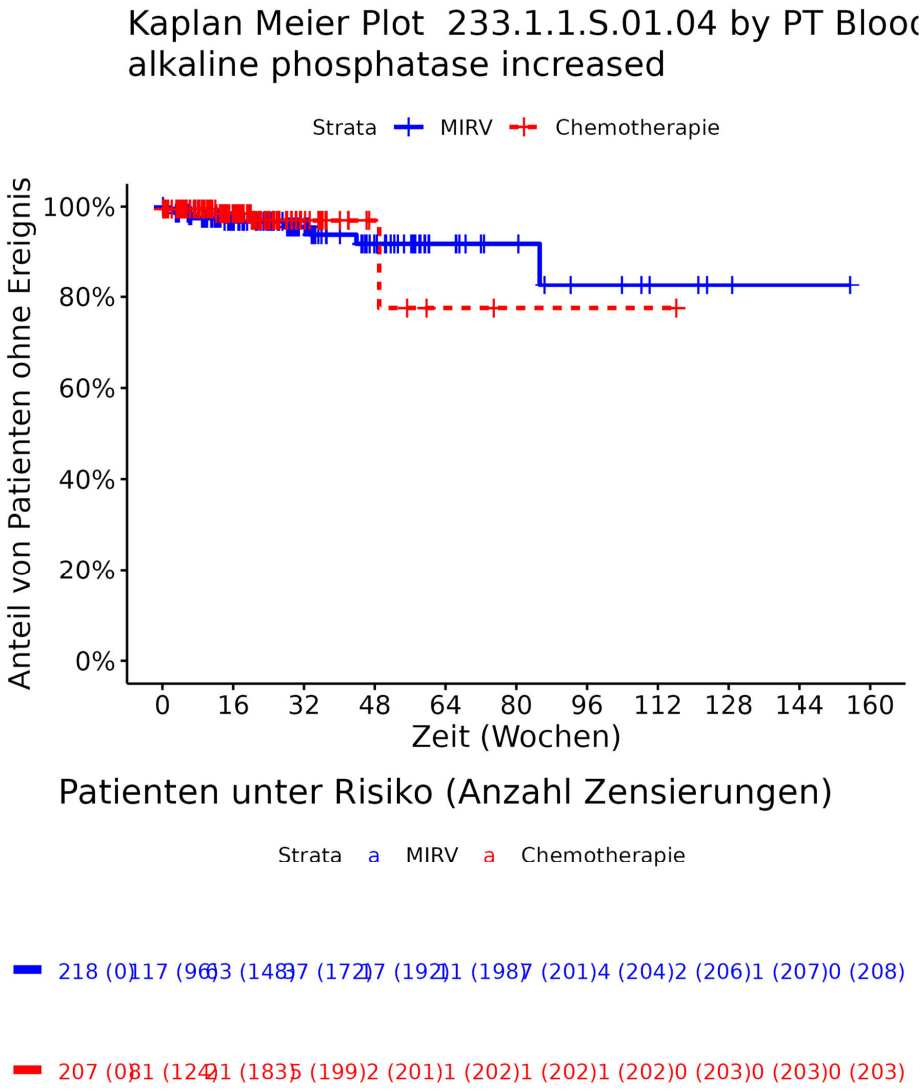
3.72. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot



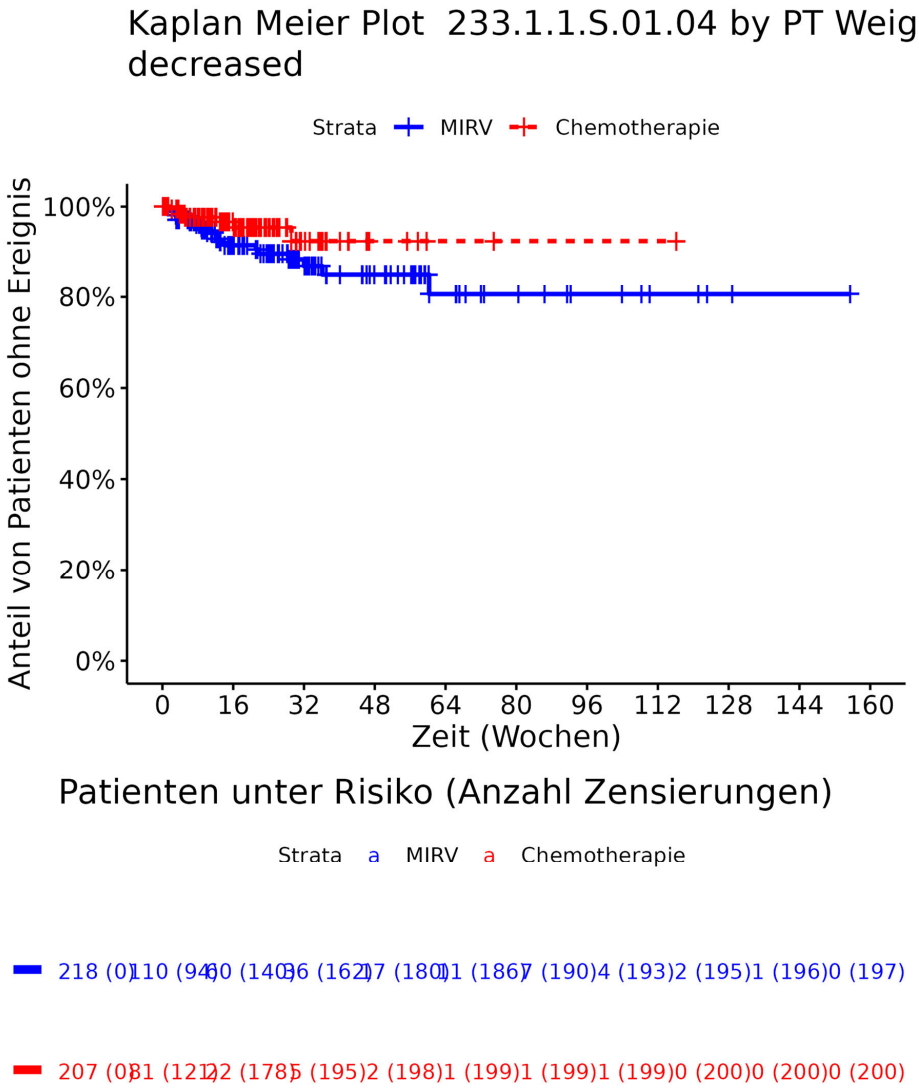
3.73. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot



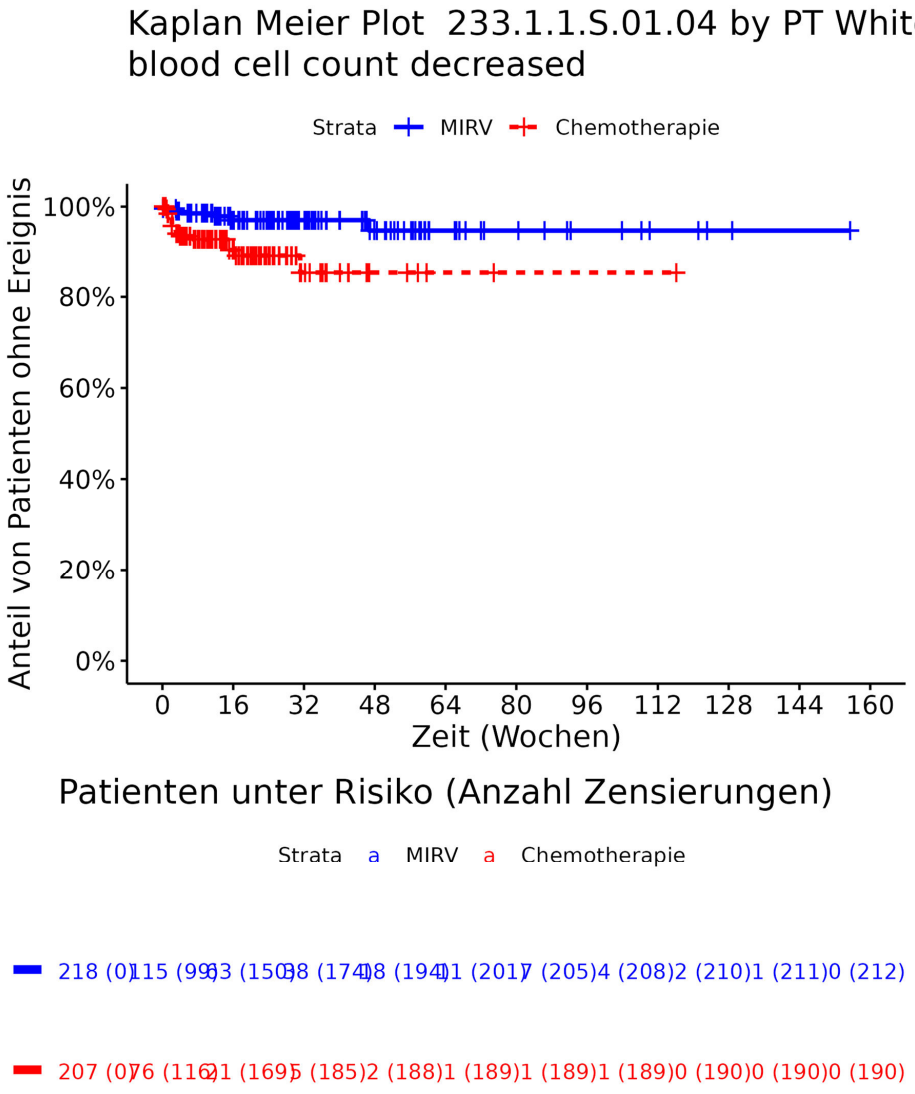
3.74. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht: Kaplan-Meier-Plot



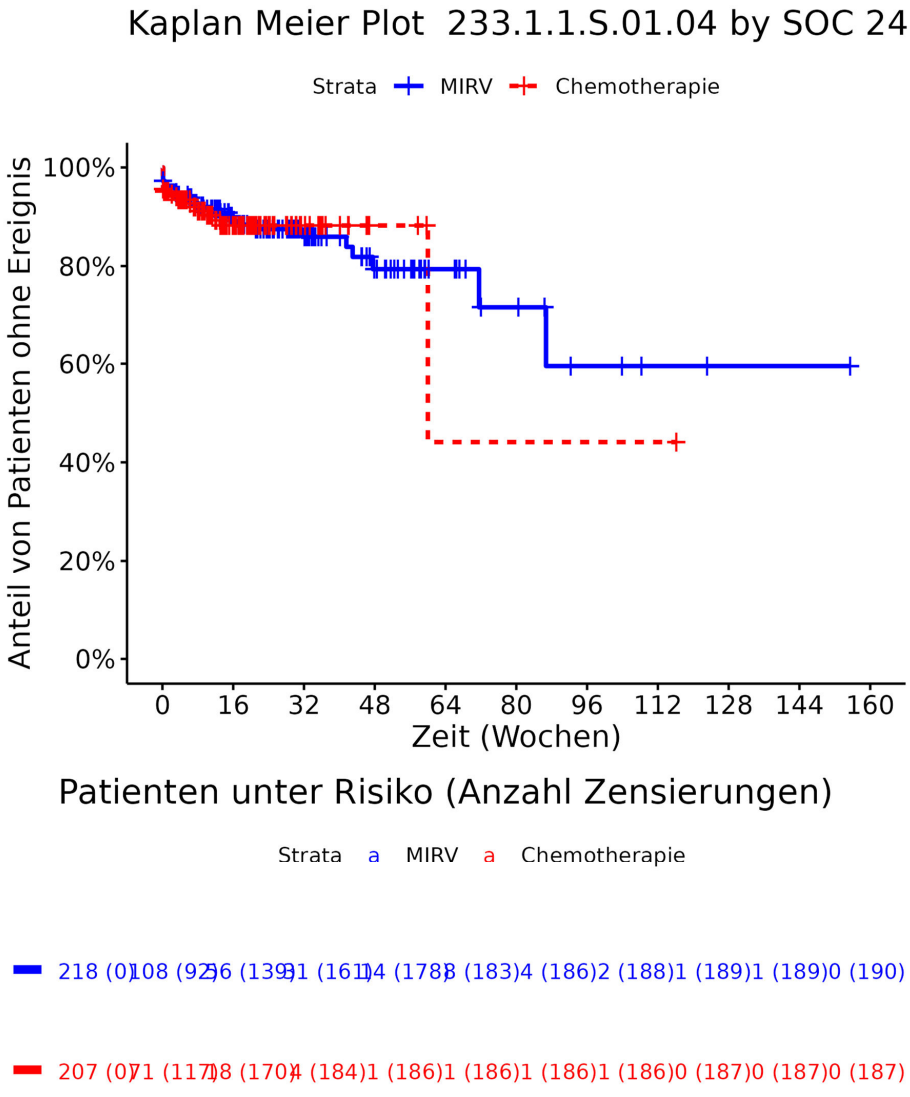
3.75. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gewicht erniedrigt: Kaplan-Meier-Plot



3.76. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt: Kaplan-Meier-Plot



3.77. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.1.5: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse

3.78. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2637
Region	0,1915
Stadium bei der Diagnose	0,4455
BRCA Status	0,1061
Baseline ECOG PS	0,5908
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,7839
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,7831
Letztes Platin-freies Intervall	0,5873
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	< 0,0001
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Anämie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,7919
Region	0,1813
Stadium bei der Diagnose	0,0337
BRCA Status	0,1169
Baseline ECOG PS	0,2665
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5802
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1484
Letztes Platin-freies Intervall	0,7697
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0197
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Leukopenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	0,9999
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	0,0763
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Neutropenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,0919
Region	0,1850
Stadium bei der Diagnose	0,9471
BRCA Status	0,4337
Baseline ECOG PS	0,1699
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,8006
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1280
Letztes Platin-freies Intervall	0,6776
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,1112
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Thrombozytopenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9614
Region	0,5059
Stadium bei der Diagnose	0,3199
BRCA Status	0,1635
Baseline ECOG PS	0,6107
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4583
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,8710
Letztes Platin-freies Intervall	0,5501
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	< 0,0001
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Hypomagnesiämie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9047
Region	0,7514
Stadium bei der Diagnose	0,1469
BRCA Status	0,2067
Baseline ECOG PS	0,1205
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3209
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,4444
Letztes Platin-freies Intervall	0,0741
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7784
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Nervensystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,8407
Region	0,8788
Stadium bei der Diagnose	0,7210
BRCA Status	0,4009
Baseline ECOG PS	0,4861
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1859
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1400
Letztes Platin-freies Intervall	0,9647
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0008
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Parästhesie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	0,6963
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,0368
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Augenerkrankungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1412
Region	0,3270
Stadium bei der Diagnose	0,7564
BRCA Status	0,3399
Baseline ECOG PS	0,6556
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4666
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,6900
Letztes Platin-freies Intervall	0,1723
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2244
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Katarakt: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1683
Region	0,1821
Stadium bei der Diagnose	0,6165
BRCA Status	0,5516
Baseline ECOG PS	0,3668
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4668
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1349
Letztes Platin-freies Intervall	0,2304
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,4790
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Trockenes Auge: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9636
Region	0,2784
Stadium bei der Diagnose	0,1915
BRCA Status	0,6693
Baseline ECOG PS	0,3783
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3942
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,8484
Letztes Platin-freies Intervall	0,1570
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2895
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Augenschmerzen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2079
Region	0,2413
Stadium bei der Diagnose	0,6347
BRCA Status	0,6049
Baseline ECOG PS	0,4207
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5658
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2157
Letztes Platin-freies Intervall	0,3088
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2199
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Keratitis: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	0,9999
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Keratopathie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9999
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	0,9999
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	1,0000
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9999
Letztes Platin-freies Intervall	0,9999
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Photophobie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2546
Region	0,1746
Stadium bei der Diagnose	0,7052
BRCA Status	0,6672
Baseline ECOG PS	0,4434
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5030
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2628
Letztes Platin-freies Intervall	0,2019
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2349
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Sehen verschwommen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,3470
Region	0,0962
Stadium bei der Diagnose	0,9024
BRCA Status	0,2188
Baseline ECOG PS	0,0520
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6067
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0328
Letztes Platin-freies Intervall	0,9792
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,9087
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Sehschärfe vermindert: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9999
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	1,0000
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9999
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Dyspnoe: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,0287
Region	0,2754
Stadium bei der Diagnose	0,2814
BRCA Status	0,0194
Baseline ECOG PS	0,8109
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5512
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2565
Letztes Platin-freies Intervall	0,5341
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,3490
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Epistaxis: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,0197
Region	0,3671
Stadium bei der Diagnose	0,6892
BRCA Status	0,2661
Baseline ECOG PS	0,5712
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,4291
Letztes Platin-freies Intervall	0,8266
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0969
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Pneumonitis: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	0,4089
Stadium bei der Diagnose	0,7254
BRCA Status	0,6128
Baseline ECOG PS	0,1608
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2405
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,4363
Letztes Platin-freies Intervall	0,3300
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Abdominalschmerz: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,0441
Region	0,8631
Stadium bei der Diagnose	0,2636
BRCA Status	0,7810
Baseline ECOG PS	0,5458
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5980
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,5884
Letztes Platin-freies Intervall	0,6389
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0995
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Diarrhö: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2253
Region	0,4818
Stadium bei der Diagnose	0,2385
BRCA Status	0,2909
Baseline ECOG PS	0,0452
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,9514
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,5951
Letztes Platin-freies Intervall	0,7466
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0005
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Dünndarmobstruktion: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Stomatitis: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,5352
Region	0,2004
Stadium bei der Diagnose	0,5287
BRCA Status	0,6933
Baseline ECOG PS	0,4589
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6583
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1539
Letztes Platin-freies Intervall	0,8543
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,6386
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,3423
Region	0,2043
Stadium bei der Diagnose	0,1004
BRCA Status	0,0314
Baseline ECOG PS	0,0428
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,7963
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,8970
Letztes Platin-freies Intervall	0,4597
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,1497
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Alopezie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,7182
Region	0,5805
Stadium bei der Diagnose	0,9997
BRCA Status	0,2052
Baseline ECOG PS	0,4333
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6053
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,4410
Letztes Platin-freies Intervall	0,9278
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7272
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Trockene Haut: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	0,0410
Stadium bei der Diagnose	0,0322
BRCA Status	0,3359
Baseline ECOG PS	0,5355
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Nagelerkrankungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	0,0621
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,3332
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	0,5940
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7392
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Arthralgie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,5942
Region	0,2973
Stadium bei der Diagnose	0,6934
BRCA Status	0,1098
Baseline ECOG PS	0,0068
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5270
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1982
Letztes Platin-freies Intervall	0,9255
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,4084
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Ödem peripher: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,7289
Region	0,1538
Stadium bei der Diagnose	0,2632
BRCA Status	0,0649
Baseline ECOG PS	0,1859
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,0824
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9349
Letztes Platin-freies Intervall	0,1552
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0043
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Leukozytenzahl erniedrigt: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	0,6254
Stadium bei der Diagnose	0,9989
BRCA Status	0,3675
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4886
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	0,9090
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

3.79. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Alter			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	26 (23 %)	55 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [45,000; NA]	16,14 [6,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,203; 0,523] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	23 (22 %)	50 (57 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	7,00 [3,857; 11,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,146; 0,400] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	9 (8 %)	35 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [28,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,081; 0,366] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	12 (12 %)	36 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	16,14 [7,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,104; 0,394] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	16 (14 %)	32 (27 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [93,143; NA]	NA [31,143; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,210; 0,701] 0,0013	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	9 (9 %)	28 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [18,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,081; 0,370] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	8 (7 %)	17 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,167; 0,909] 0,0233	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	10 (10 %)	17 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,171; 0,832] 0,0134	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	10 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,099; 1,026] 0,0422	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	6 (6 %)	8 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,140; 1,277] 0,1228	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
< 65 Jahre	N	115	119

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	59 (51 %)	41 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [7,000; 44,571]	24,29 [11,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [0,963; 2,140] 0,0739	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	58 (56 %)	29 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,86 [6,286; 19,143]	NA [8,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,61 [1,029; 2,523] 0,0332	
Augenerkrankungen (SOC)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	66 (57 %)	8 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [5,857; 15,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,69 [5,123; 22,311] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	59 (57 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,57 [7,429; 15,143]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,36 [2,738; 10,493] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	22 (19 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	15 (15 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [52,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,27 [0,816; 48,193] 0,0224	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	34 (30 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [32,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,67 [3,272; 34,802] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	30 (29 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [24,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,56 [2,517; 44,270] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	9 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0045	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	12 (12 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,25 [0,793; 49,230] 0,0284	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	40 (35 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	49,86 [18,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	32 (31 %)	0 (0 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	58,14 [25,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	19 (17 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	14,65 [1,954; 109,858] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	23 (22 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	47 (41 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	33,14 [13,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	26,09 [6,331; 107,473] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	47 (46 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,86 [14,857; 43,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,22 [3,484; 36,114] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0025	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	17 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [53,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0017	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	12 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,270; 1,411] 0,2539	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	5 (5 %)	15 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,077; 0,590] 0,0012	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	12 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	7 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,092; 1,137] 0,0704	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	38 (33 %)	14 (12 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [31,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,62 [1,415; 4,843] 0,0012	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	30 (29 %)	18 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [127,857; NA]	43,57 [30,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,21 [0,671; 2,199] 0,5185	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	22 (19 %)	19 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,559; 1,924] 0,9072	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	41 (40 %)	18 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [23,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,96 [1,126; 3,425] 0,0137	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	13 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	51,57 [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,087; 0,736] 0,0069	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,037; 0,540] 0,0014	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	46 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [88,143; NA]	24,14 [8,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,130; 0,417] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	20 (19 %)	30 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	18,14 [13,429; 35,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,190; 0,618] 0,0003	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	24 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,014; 0,246] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	5 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,014; 1,064] 0,0236	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	19 (17 %)	6 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,44 [0,959; 6,193] 0,0468	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	15 (15 %)	5 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,429; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,10 [0,758; 5,813] 0,1331	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	11 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,076; 0,705] 0,0065	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	6 (6 %)	7 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,57 [0,191; 1,706] 0,3148	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.80. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Region			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	13 (20 %)	29 (57 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,429; NA]	7,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,110; 0,416] < 0,0001	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	36 (24 %)	76 (49 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	10,86 [6,286; 20,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,212; 0,475] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	4 (6 %)	18 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,000; NA]	46,86 [7,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,039; 0,352] < 0,0001	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	17 (11 %)	53 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [12,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,138; 0,415] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	11 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [44,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,040; 0,588] 0,0020	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	4 (6 %)	15 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,055; 0,498] 0,0003	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	21 (14 %)	45 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	36,00 [31,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,187; 0,535] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	12 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,138; 0,897] 0,0251	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	11 (7 %)	22 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,177; 0,788] 0,0072	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
USA	N	65	51

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	4 (6 %)	6 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,100; 1,307] 0,1157	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	6 (4 %)	12 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,132; 1,002] 0,0415	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	36 (55 %)	19 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,57 [5,857; 27,286]	28,43 [7,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,57 [0,899; 2,734] 0,1065	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	81 (53 %)	51 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,43 [6,857; 35,286]	24,29 [12,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [1,058; 2,140] 0,0213	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,4167	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	10 (7 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,88 [1,136; 69,471] 0,0062	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen (SOC)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	40 (62 %)	8 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	5,57 [4,714; 11,143]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,20 [2,420; 11,169] < 0,0001	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	85 (56 %)	10 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,86 [9,143; 18,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,27 [4,803; 17,883] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	11 (17 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [36,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,11 [0,779; 47,934] 0,0296	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	26 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [52,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	24 (37 %)	3 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	33,43 [7,571; NA]	NA [29,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,53 [1,957; 21,783] 0,0002	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	40 (26 %)	2 (1 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [37,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,22 [3,912; 67,266] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	10 (15 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,37 [0,942; 57,569] 0,0139	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	11 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0087	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	18 (28 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [22,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	54 (35 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	51,00 [21,714; 81,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	17 (26 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [22,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,42 [1,785; 100,869] 0,0002	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	25 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	35 (54 %)	4 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,14 [5,571; 15,571]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,50 [3,361; 26,877] < 0,0001	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	59 (39 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	37,00 [23,429; 56,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	50,04 [6,924; 361,581] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0280	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	22 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	5 (8 %)	10 (20 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [40,143; NA]	NA [25,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,110; 0,952] 0,0333	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	12 (8 %)	17 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,191; 0,905] 0,0247	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	7 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,011; 0,749] 0,0045	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	12 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,039; 0,555] 0,0011	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	4 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1538	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	13 (8 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,58 [0,840; 51,598] 0,0220	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	22 (34 %)	9 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,87 [0,861; 4,081] 0,1004	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	46 (30 %)	23 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [127,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,75 [1,053; 2,907] 0,0272	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	27 (42 %)	11 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [6,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,96 [0,970; 3,953] 0,0512	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	36 (24 %)	26 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,27 [0,762; 2,101] 0,3613	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	4 (6 %)	6 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,115; 1,461] 0,1631	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	17 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,048; 0,453] 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	15 (23 %)	19 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	88,14 [39,143; NA]	24,14 [8,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,206; 0,830] 0,0124	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	22 (14 %)	57 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	18,14 [10,857; 35,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,146; 0,405] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	5 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,014; 1,040] 0,0218	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	24 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,014; 0,253] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	4 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,060; 1,797] 0,1823	
Rest der Welt	N	153	156

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	12 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,3926	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	11 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,007; 0,446] 0,0001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	13 (20 %)	6 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [36,429; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,58 [0,598; 4,158] 0,3461	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	21 (14 %)	5 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,08 [1,146; 8,282] 0,0144	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	6 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,040; 0,989] 0,0310	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	9 (6 %)	12 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,166; 1,040] 0,0572	
Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	6 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,044; 1,099] 0,0443	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	11 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,072; 0,794] 0,0114	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.81. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Stadium bei der Diagnose			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	30 (21 %)	68 (47 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [50,143; NA]	11,00 [6,857; 31,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,176; 0,429] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	16 (22 %)	34 (57 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	6,57 [2,714; 10,857]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,139; 0,462] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	16 (11 %)	42 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [28,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,141; 0,463] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	26 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	16,14 [6,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,021; 0,235] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	14 (10 %)	40 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	NA [31,143; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,124; 0,439] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	11 (15 %)	20 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [10,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,151; 0,665] 0,0017	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	8 (6 %)	23 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,108; 0,561] 0,0003	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	10 (14 %)	10 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,72 [0,297; 1,720] 0,4552	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	8 (6 %)	12 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,215; 1,301] 0,1600	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	5 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,030; 0,993] 0,0352	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
I-III	N	141	144

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	79 (56 %)	48 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,00 [6,571; 19,143]	28,43 [12,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,62 [1,131; 2,331] 0,0077	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	35 (49 %)	21 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,43 [6,857; NA]	19,14 [8,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,29 [0,750; 2,215] 0,3545	
Augenerkrankungen (SOC)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	85 (60 %)	13 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [6,000; 14,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,32 [4,074; 13,145] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	37 (51 %)	5 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,71 [8,143; 17,571]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,25 [3,219; 21,165] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	24 (17 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [52,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,85 [1,856; 103,299] 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	13 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	53,29 [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0157	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	43 (30 %)	5 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [32,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,36 [2,907; 18,629] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	18 (25 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [21,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	13 (9 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,37 [1,072; 65,367] 0,0078	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	7 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0226	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	53 (38 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	49,86 [21,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	18 (25 %)	0 (0 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [25,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	28 (20 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	21,50 [2,918; 158,493] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	13 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0045	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	66 (47 %)	4 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,86 [13,714; 43,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,90 [5,790; 43,676] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	26 (36 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,14 [13,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	21,90 [2,965; 161,702] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	21 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	7 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1084	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	11 (8 %)	18 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,198; 0,916] 0,0258	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	4 (6 %)	9 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,071; 0,805] 0,0146	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	14 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,025; 0,481] 0,0002	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	5 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,031; 1,059] 0,0402	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	11 (8 %)	1 (1 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,47 [0,696; 42,963] 0,0439	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	5 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1103	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	41 (29 %)	24 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [127,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [0,906; 2,520] 0,1093	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	24 (33 %)	8 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [31,571; NA]	NA [29,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,32 [1,039; 5,177] 0,0295	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	44 (31 %)	24 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,78 [1,081; 2,934] 0,0206	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	18 (25 %)	11 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,24 [0,586; 2,643] 0,5666	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	15 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,073; 0,587] 0,0013	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	7 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,061; 0,936] 0,0297	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	18 (13 %)	53 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	15,57 [9,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,116; 0,356] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	18 (25 %)	21 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [88,143; NA]	20,14 [16,429; 27,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,240; 0,894] 0,0212	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	19 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,017; 0,316] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,571; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,007; 0,460] 0,0002	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	13 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	2 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [35,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,077; 4,109] 0,5728	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	25 (18 %)	7 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,78 [1,188; 6,511] 0,0111	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	9 (12 %)	4 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,55 [0,475; 5,062] 0,4564	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	6 (4 %)	13 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,098; 0,723] 0,0064	
IV	N	72	60

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	5 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,098; 1,720] 0,2131	
Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	12 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,076; 0,766] 0,0087	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	5 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,054; 1,449] 0,1066	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.82. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
BRCA Status			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	9 (33 %)	15 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [6,286; NA]	31,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,55 [0,240; 1,273] 0,1560	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	40 (21 %)	90 (52 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	8,14 [5,143; 16,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,173; 0,369] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	5 (19 %)	9 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [8,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,171; 1,553] 0,2284	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	16 (8 %)	62 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,090; 0,278] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [34,000; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,12 [0,090; 13,886] 0,9315	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [44,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,007; 0,469] 0,0003	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	5 (19 %)	11 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [34,000; NA]	31,14 [14,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,115; 1,025] 0,0450	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	20 (10 %)	49 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,154; 0,440] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,62 [0,268; 9,799] 0,5947	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	15 (8 %)	32 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,174; 0,603] 0,0002	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
Positiv	N	27	35

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,06 [0,150; 7,560] 0,9509	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	8 (4 %)	16 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,131; 0,752] 0,0068	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	16 (59 %)	10 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	6,14 [3,857; NA]	NA [8,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,92 [0,860; 4,269] 0,1067	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	101 (53 %)	60 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,14 [8,000; 21,143]	28,43 [11,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,46 [1,062; 2,017] 0,0182	
Augenerkrankungen (SOC)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	14 (52 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,57 [5,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,14 [2,106; 123,675] 0,0001	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	111 (58 %)	17 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [8,143; 13,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,13 [4,270; 11,896] < 0,0001	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	6 (22 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	51,00 [26,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0793	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	31 (16 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [53,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,90 [2,295; 124,506] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	8 (30 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [13,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,87 [0,851; 55,509] 0,0243	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	56 (29 %)	4 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [33,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,35 [4,110; 31,349] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1711	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	19 (10 %)	1 (1 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	12,88 [1,713; 96,904] 0,0003	
Augenerkrankungen: Keratitis (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0060	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	13 (48 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	14,86 [6,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	59 (31 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [37,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	4 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0956	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	38 (20 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	27,20 [3,728; 198,431] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	11 (41 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	51,00 [6,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0009	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	83 (43 %)	5 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,00 [15,143; 37,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,11 [6,122; 37,283] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	62,14 [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1822	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	26 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	7 (20 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [14,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0077	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	17 (9 %)	20 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,51 [0,263; 0,988] 0,0456	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	3 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0725	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	16 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,051; 0,475] 0,0002	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [49,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1872	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	14 (7 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,40 [0,964; 56,877] 0,0110	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	8 (30 %)	5 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [18,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,42 [0,447; 4,496] 0,5498	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	60 (31 %)	27 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [127,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,88 [1,187; 2,967] 0,0055	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	11 (41 %)	6 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [3,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,44 [0,902; 6,609] 0,0708	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	52 (27 %)	31 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,40 [0,897; 2,192] 0,1331	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	4 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,062; 2,161] 0,2495	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	6 (3 %)	19 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,070; 0,460] 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	16 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	8,29 [5,429; 16,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,016; 0,317] < 0,0001	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	35 (18 %)	60 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [88,143; NA]	22,43 [15,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,219; 0,521] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	8 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [10,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0022	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	21 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,027; 0,308] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	3 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,86 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0127	
Negativ/Unbekannt	N	191	172

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	13 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,024; 0,474] 0,0002	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2553	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,009; 0,564] 0,0006	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	4 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [40,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0851	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	30 (16 %)	11 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,00 [0,993; 4,011] 0,0429	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	4 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [20,286; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0103	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	14 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,202; 1,031] 0,0576	
Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	3 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	31,14 [31,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,063; 2,650] 0,3400	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	14 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,064; 0,616] 0,0018	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.83. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Baseline ECOG PS			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	29 (23 %)	58 (51 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	8,29 [4,286; 31,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,187; 0,463] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	20 (22 %)	44 (48 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	50,14 [33,714; NA]	8,14 [4,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,173; 0,503] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	9 (7 %)	36 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [28,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,076; 0,344] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	12 (13 %)	33 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,000; NA]	18,86 [7,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,121; 0,462] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	20 (16 %)	36 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	NA [20,143; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,192; 0,590] 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	5 (6 %)	24 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [18,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,055; 0,383] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	10 (8 %)	13 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,257; 1,340] 0,2029	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	8 (9 %)	20 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,143; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,129; 0,675] 0,0022	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	6 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,71 [0,222; 2,269] 0,5636	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,070; 0,727] 0,0071	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
0	N	128	113

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	70 (55 %)	39 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [6,571; 27,286]	28,43 [12,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,66 [1,120; 2,463] 0,0101	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	47 (52 %)	30 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,29 [6,857; 35,286]	19,14 [11,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,38 [0,870; 2,179] 0,1686	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	10 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0041	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,79 [0,048; 12,835] 0,8654	
Augenerkrankungen (SOC)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	80 (62 %)	13 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [6,000; 13,286]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,10 [3,936; 12,800] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	45 (50 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,71 [7,857; 37,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,21 [3,654; 23,217] < 0,0001	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	26 (20 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [52,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,52 [1,808; 101,028] 0,0002	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	11 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [41,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0150	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	37 (29 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [32,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,77 [3,797; 65,541] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	27 (30 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	43,00 [27,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,07 [2,142; 23,341] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	15 (12 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,79 [1,412; 82,377] 0,0014	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	6 (7 %)	0 (0 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0600	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	44 (34 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	58,14 [37,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	28 (31 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [17,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	31 (24 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	21,77 [2,961; 160,080] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	11 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0055	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	62 (48 %)	5 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	15,57 [11,143; 51,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,93 [4,787; 29,727] < 0,0001	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	32 (36 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	33,14 [31,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	17 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0009	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	12 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [53,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0031	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	9 (7 %)	14 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,128; 0,754] 0,0083	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	8 (9 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,192; 1,171] 0,1009	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	11 (10 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,041; 0,601] 0,0021	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	8 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,010; 0,667] 0,0023	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	12 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0206	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	5 (6 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,21 [0,369; 27,912] 0,2373	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	39 (30 %)	19 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [127,857; NA]	NA [30,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,62 [0,930; 2,828] 0,0818	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	29 (32 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [31,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,24 [1,138; 4,396] 0,0148	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	42 (33 %)	16 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,35 [1,321; 4,187] 0,0022	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	21 (23 %)	19 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [23,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,93 [0,497; 1,744] 0,8224	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	14 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	51,57 [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,039; 0,414] 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	9 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,097; 1,042] 0,0472	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	20 (16 %)	51 (45 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [88,143; NA]	15,57 [8,286; 27,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,115; 0,346] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	17 (19 %)	24 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	22,43 [14,286; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,255; 0,904] 0,0217	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	16 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,006; 0,327] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	13 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,023; 0,459] 0,0002	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	14 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,019; 0,382] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1452	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	18 (14 %)	10 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,27 [0,575; 2,785] 0,5555	
1	N	90	91

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	16 (18 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [40,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	12,88 [1,701; 97,587] 0,0004	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	10 (8 %)	12 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,186; 1,090] 0,0751	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,016; 1,211] 0,0346	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.84. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	5 (16 %)	9 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,000; NA]	NA [6,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,076; 0,821] 0,0161	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	22 (25 %)	49 (59 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,429; NA]	7,00 [3,857; 16,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,172; 0,473] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	22 (22 %)	47 (49 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [93,143; NA]	8,14 [4,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,170; 0,489] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	2 (6 %)	7 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [6,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,011; 0,723] 0,0040	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	8 (9 %)	32 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [8,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,077; 0,367] < 0,0001	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	11 (11 %)	32 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [12,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,116; 0,474] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	5 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,013; 0,996] 0,0191	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	13 (15 %)	28 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	31,14 [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,167; 0,625] 0,0005	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	11 (11 %)	27 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	36,00 [18,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,122; 0,528] 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	2 (6 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,27 [0,112; 14,394] 0,8457	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	14 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,164; 1,009] 0,0446	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	9 (9 %)	19 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,144; 0,735] 0,0047	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0790	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	5 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,139; 2,109] 0,3733	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	6 (6 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,133; 1,022] 0,0481	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	18 (58 %)	9 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	21,14 [4,714; 68,286]	28,43 [8,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,47 [0,652; 3,328] 0,3437	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	52 (58 %)	25 (30 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,14 [6,143; 11,857]	NA [14,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,00 [1,240; 3,225] 0,0034	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	47 (48 %)	36 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,29 [6,714; NA]	12,14 [8,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,15 [0,745; 1,789] 0,5179	
Augenerkrankungen (SOC)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	17 (55 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	21,14 [9,000; 68,571]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,55 [1,787; 102,762] 0,0003	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	49 (55 %)	10 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,57 [6,286; 15,286]	NA [26,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,71 [2,881; 11,326] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	59 (60 %)	7 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [5,857; 12,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,56 [4,356; 20,963] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	6 (19 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [52,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2767	
2	N	89	83

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	51,00 [41,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0050	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	16 (16 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,29 [1,348; 78,551] 0,0019	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	8 (26 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [33,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0375	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	24 (27 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [27,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	21,51 [2,909; 159,054] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	32 (33 %)	4 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	43,00 [19,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,80 [2,394; 19,290] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	3 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2447	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0217	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	11 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,02 [1,024; 62,875] 0,0099	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	11 (35 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	58,14 [21,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0135	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	30 (34 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	51,00 [21,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	31 (32 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	81,00 [18,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	4 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1753	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	20 (22 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	71,29 [50,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	14,46 [1,933; 108,161] 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	18 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	11 (35 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	39,29 [32,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0061	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	40 (45 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	15,57 [11,000; 37,000]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	19,93 [4,806; 82,648] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	43 (44 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,43 [11,143; 56,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,90 [4,310; 44,849] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	3 (10 %)	0 (0 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2340	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	12 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	62,14 [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0095	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	14 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0005	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	4 (13 %)	5 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,57 [0,152; 2,139] 0,4027	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	10 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [33,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,077; 0,833] 0,0159	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	9 (9 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,193; 1,122] 0,0863	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
1	N	31	29

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,4583	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	5 (6 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [49,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,90 [0,207; 17,420] 0,5467	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	11 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0090	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	11 (35 %)	6 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [31,571; NA]	43,57 [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,20 [0,429; 3,358] 0,7266	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	28 (31 %)	11 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [36,714; NA]	NA [30,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,13 [1,054; 4,322] 0,0281	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	29 (30 %)	15 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,80 [0,966; 3,366] 0,0577	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	5 (16 %)	2 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,81 [0,347; 9,410] 0,4671	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	28 (31 %)	15 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [32,857; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,65 [0,881; 3,109] 0,1105	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	30 (31 %)	20 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,41 [0,799; 2,485] 0,2320	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	2 (6 %)	4 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,034; 1,318] 0,0799	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	13 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,041; 0,517] 0,0006	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	6 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,079; 1,375] 0,1134	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	6 (19 %)	10 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [39,143; NA]	9,71 [7,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,086; 0,714] 0,0084	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	16 (18 %)	38 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	14,29 [8,429; 22,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,137; 0,464] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	15 (15 %)	28 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [88,143; NA]	58,29 [16,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,177; 0,656] 0,0008	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,019; 5,198] 0,4303	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	14 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,007; 0,420] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	14 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,351] < 0,0001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	5 (16 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,89 [0,202; 17,751] 0,5566	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	16 (18 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [40,571; NA]	NA [30,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,84 [1,106; 13,352] 0,0160	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	13 (13 %)	7 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,61 [0,641; 4,056] 0,3013	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	2 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2293	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	8 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,081; 1,020] 0,0430	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	5 (5 %)	10 (11 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,096; 0,873] 0,0220	
Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1116	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	5 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,061; 1,640] 0,1458	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,082; 0,879] 0,0206	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.85. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	28 (21 %)	69 (52 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,143; NA]	8,14 [4,143; 16,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,166; 0,407] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	21 (25 %)	36 (48 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	12,00 [6,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,189; 0,569] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	11 (8 %)	52 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	16,14 [8,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,072; 0,271] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	10 (12 %)	19 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,149; 0,716] 0,0037	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	16 (12 %)	33 (25 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,195; 0,647] 0,0004	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	9 (11 %)	27 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	31,14 [14,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,079; 0,386] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	12 (9 %)	24 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,194; 0,787] 0,0064	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	6 (7 %)	10 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,143; 1,106] 0,0709	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	7 (5 %)	13 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,128; 0,877] 0,0210	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	5 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,104; 1,830] 0,2473	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	74 (55 %)	39 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [6,286; 13,429]	NA [12,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,86 [1,264; 2,749] 0,0013	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	43 (51 %)	31 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	17,14 [6,571; NA]	14,86 [8,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,691; 1,757] 0,6838	
Augenerkrankungen (SOC)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	77 (57 %)	11 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [6,714; 12,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,63 [4,574; 16,269] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	48 (57 %)	7 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,43 [6,286; 37,000]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,28 [2,825; 13,970] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	21 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	16 (19 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [52,143; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,86 [0,741; 46,363] 0,0364	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	40 (30 %)	3 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	43,00 [28,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,88 [3,671; 38,461] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	24 (29 %)	2 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [32,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,53 [2,005; 36,284] 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	12 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0027	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	9 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,51 [0,682; 44,509] 0,0509	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	39 (29 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [37,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Nein	N	84	75

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	33 (39 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	49,86 [21,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	23 (17 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [75,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,64 [2,241; 123,504] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	19 (23 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	62 (46 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	15,29 [12,143; 32,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	61,89 [8,577; 446,567] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	32 (38 %)	4 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	39,29 [19,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,51 [2,292; 18,470] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	21 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	8 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0381	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	10 (7 %)	19 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,154; 0,739] 0,0050	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	8 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,51 [0,180; 1,453] 0,2071	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	13 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,026; 0,512] 0,0004	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	6 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,026; 0,847] 0,0166	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
Ja	N	134	132

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	11 (8 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,00 [0,764; 47,095] 0,0316	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	6 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1016	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	39 (29 %)	22 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,63 [0,966; 2,762] 0,0624	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	29 (35 %)	10 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [52,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,16 [1,041; 4,476] 0,0300	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	40 (30 %)	26 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,47 [0,893; 2,409] 0,1266	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	23 (27 %)	11 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,66 [0,809; 3,416] 0,1561	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	6 (4 %)	13 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,118; 0,852] 0,0171	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	10 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,021; 0,474] 0,0005	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	19 (14 %)	45 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	22,43 [14,000; 27,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,149; 0,452] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	18 (21 %)	31 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [88,143; NA]	16,43 [9,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,166; 0,562] 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	13 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,023; 0,471] 0,0003	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	16 (21 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,005; 0,289] < 0,0001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	21 (16 %)	5 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,27 [1,217; 8,780] 0,0096	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	13 (15 %)	6 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [0,567; 3,967] 0,4047	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	8 (6 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,158; 0,993] 0,0451	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	6 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,059; 1,150] 0,0609	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.86. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Letztes Platin-freies Intervall			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	21 (25 %)	45 (49 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [NA; NA]	8,14 [4,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,199; 0,566] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	28 (21 %)	60 (52 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	11,00 [5,143; 24,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,155; 0,395] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	6 (7 %)	26 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [12,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,070; 0,419] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	15 (11 %)	45 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [12,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,108; 0,364] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	12 (14 %)	27 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [NA; NA]	NA [14,857; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,171; 0,668] 0,0011	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	13 (10 %)	33 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,00 [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,125; 0,458] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	8 (10 %)	16 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,188; 1,027] 0,0499	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	10 (7 %)	18 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,153; 0,761] 0,0066	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	8 (10 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,66 [0,259; 1,678] 0,3801	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	8 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,011; 0,707] 0,0029	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
≤ 3 Monate	N	83	91

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	45 (54 %)	32 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,00 [6,143; 17,143]	11,29 [8,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [0,917; 2,273] 0,1100	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	72 (53 %)	38 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,86 [7,000; 35,286]	28,43 [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,57 [1,057; 2,334] 0,0230	
Augenerkrankungen (SOC)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	47 (57 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,00 [5,857; 18,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,03 [4,381; 27,776] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	78 (58 %)	13 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,14 [8,429; 14,143]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,30 [3,493; 11,368] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	12 (14 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,89 [1,019; 61,155] 0,0092	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	25 (19 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [52,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0005	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	26 (31 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	37,14 [20,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	24,47 [3,320; 180,417] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	38 (28 %)	4 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [43,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,05 [2,503; 19,843] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	9 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,86 [0,994; 62,095] 0,0121	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	12 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0085	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	29 (35 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [17,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	43 (32 %)	0 (0 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	58,14 [37,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	19 (23 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [75,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	23 (17 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,92 [1,866; 103,904] 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	34 (41 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	15,57 [11,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	18,18 [4,363; 75,737] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	60 (44 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,14 [14,143; 37,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,80 [5,261; 53,630] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	12 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0015	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	17 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0017	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,164; 1,085] 0,0669	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	10 (7 %)	15 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,177; 0,902] 0,0252	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	8 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,012; 0,746] 0,0037	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	11 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,035; 0,564] 0,0014	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	1 (1 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,80 [0,584; 39,401] 0,0822	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	10 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0434	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	25 (30 %)	15 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,69 [0,890; 3,209] 0,1029	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	43 (32 %)	17 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [52,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,91 [1,080; 3,374] 0,0212	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	25 (30 %)	18 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,746; 2,521] 0,3064	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	38 (28 %)	19 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,64 [0,944; 2,855] 0,0724	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,054; 0,717] 0,0059	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	12 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,079; 0,685] 0,0048	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	15 (18 %)	36 (40 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	16,43 [8,714; 24,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,154; 0,523] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	22 (16 %)	40 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [88,143; NA]	20,14 [12,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,175; 0,521] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	14 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,007; 0,393] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	15 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,018; 0,361] < 0,0001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	12 (14 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,07 [0,721; 5,943] 0,1604	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	22 (16 %)	6 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,46 [0,984; 6,131] 0,0390	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [48,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,062; 0,611] 0,0022	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	7 (5 %)	6 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,258; 2,329] 0,6516	
Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	6 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,058; 1,442] 0,1021	
> 3 Monate	N	135	116

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	11 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,063; 0,700] 0,0056	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.87. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	21 (26 %)	19 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [93,143; NA]	NA [20,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,401; 1,417] 0,3820	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	19 (22 %)	46 (56 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,143; NA]	8,14 [3,857; 14,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,146; 0,442] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	9 (18 %)	40 (82 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	2,14 [1,857; 3,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,034; 0,163] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	8 (10 %)	8 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [46,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,220; 1,666] 0,3319	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	9 (10 %)	34 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [8,143; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,090; 0,399] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	4 (8 %)	29 (59 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	6,14 [3,143; 12,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,021; 0,182] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	11 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	NA [31,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,257; 1,398] 0,2385	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	9 (10 %)	27 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,112; 0,508] 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	5 (10 %)	22 (45 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	11,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,053; 0,373] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	9 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,10 [0,768; 48,476] 0,0326	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	8 (9 %)	3 (4 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,23 [0,575; 8,620] 0,2265	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	30 (61 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	2,71 [2,143; 19,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,02 [0,003; 0,139] < 0,0001	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	5 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,046; 1,300] 0,0786	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	12 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	73,14 [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,131; 1,057] 0,0510	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,041; 10,763] 0,7765	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	36 (45 %)	13 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,29 [8,714; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,27 [1,198; 4,291] 0,0081	
Paclitaxel	N	88	82

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	53 (60 %)	49 (60 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	6,86 [5,714; 12,286]	8,43 [5,857; 11,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,635; 1,389] 0,7528	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	28 (56 %)	8 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,29 [3,857; 35,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,82 [1,733; 8,411] 0,0003	
Augenerkrankungen (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	49 (61 %)	7 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [8,143; 15,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,93 [2,682; 13,127] < 0,0001	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	49 (56 %)	10 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,00 [5,714; 15,286]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,77 [3,406; 13,455] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	27 (54 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [5,286; 68,571]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	28,73 [3,897; 211,861] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	21 (26 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,86 [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,12 [1,213; 68,554] 0,0027	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	10 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [53,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0084	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	6 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0751	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	18 (22 %)	2 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [37,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,75 [1,329; 24,852] 0,0036	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	30 (34 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	43,00 [20,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,66 [3,245; 35,014] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	16 (32 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [19,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0006	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	7 (9 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,31 [0,396; 27,689] 0,2070	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	11 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0015	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	3 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0987	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	26 (32 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	51,00 [37,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	30 (34 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [18,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	16 (32 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [13,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	12 (15 %)	1 (1 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,84 [0,884; 52,944] 0,0170	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	19 (22 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [43,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	11 (22 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0033	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	34 (42 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	33,14 [14,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	22,34 [3,057; 163,346] < 0,0001	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	39 (44 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,43 [11,143; 43,000]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	14,49 [4,448; 47,210] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	21 (42 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,86 [5,857; NA]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	21,31 [2,865; 158,477] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
	N	80	76

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Ereignisse, n (%)	12 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0161	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	11 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [53,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0019	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	6 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0273	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	6 (8 %)	7 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,201; 1,817] 0,3696	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	9 (10 %)	15 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [48,286; NA]	NA [33,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,071; 0,607] 0,0016	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	2 (4 %)	5 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,049; 1,349] 0,0876	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	2 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,061; 3,808] 0,4923	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	16 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,007; 0,371] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,057; 14,568] 0,9476	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	22 (28 %)	15 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [52,857; NA]	NA [29,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,507; 1,954] 0,9897	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	31 (35 %)	12 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [29,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,60 [1,335; 5,080] 0,0030	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	15 (30 %)	5 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [17,143; NA]	NA [30,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,56 [0,928; 7,056] 0,0529	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	17 (21 %)	7 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,95 [0,807; 4,715] 0,1234	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	24 (27 %)	27 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [32,857; NA]	NA [23,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,449; 1,371] 0,3938	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	22 (44 %)	3 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,29 [5,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,82 [2,338; 26,152] < 0,0001	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	10 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,061; 0,660] 0,0048	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	10 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,029; 0,664] 0,0035	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	2 (4 %)	3 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	51,57 [24,000; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,069; 2,541] 0,3375	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	16 (20 %)	28 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	13,43 [8,429; 27,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,138; 0,509] < 0,0001	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	44 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	12,29 [7,143; 18,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,121; 0,407] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	6 (12 %)	4 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	88,14 [88,143; NA]	58,29 [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,233; 3,377] 0,8615	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,013; 1,323] 0,0589	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	24 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,015; 0,267] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (4 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0757	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,027; 7,325] 0,5758	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,010; 0,637] 0,0012	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,007; 0,464] 0,0002	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2918	
Topotecan	N	50	49

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	14 (18 %)	6 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,429; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,26 [0,472; 3,385] 0,6369	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	13 (15 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,41 [0,946; 12,253] 0,0393	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	7 (14 %)	2 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,28 [0,681; 15,792] 0,1054	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	5 (6 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,35 [0,388; 28,964] 0,2161	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	5 (6 %)	16 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [49,143; NA]	NA [24,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,020; 0,389] < 0,0001	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,051; 13,060] 0,8855	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

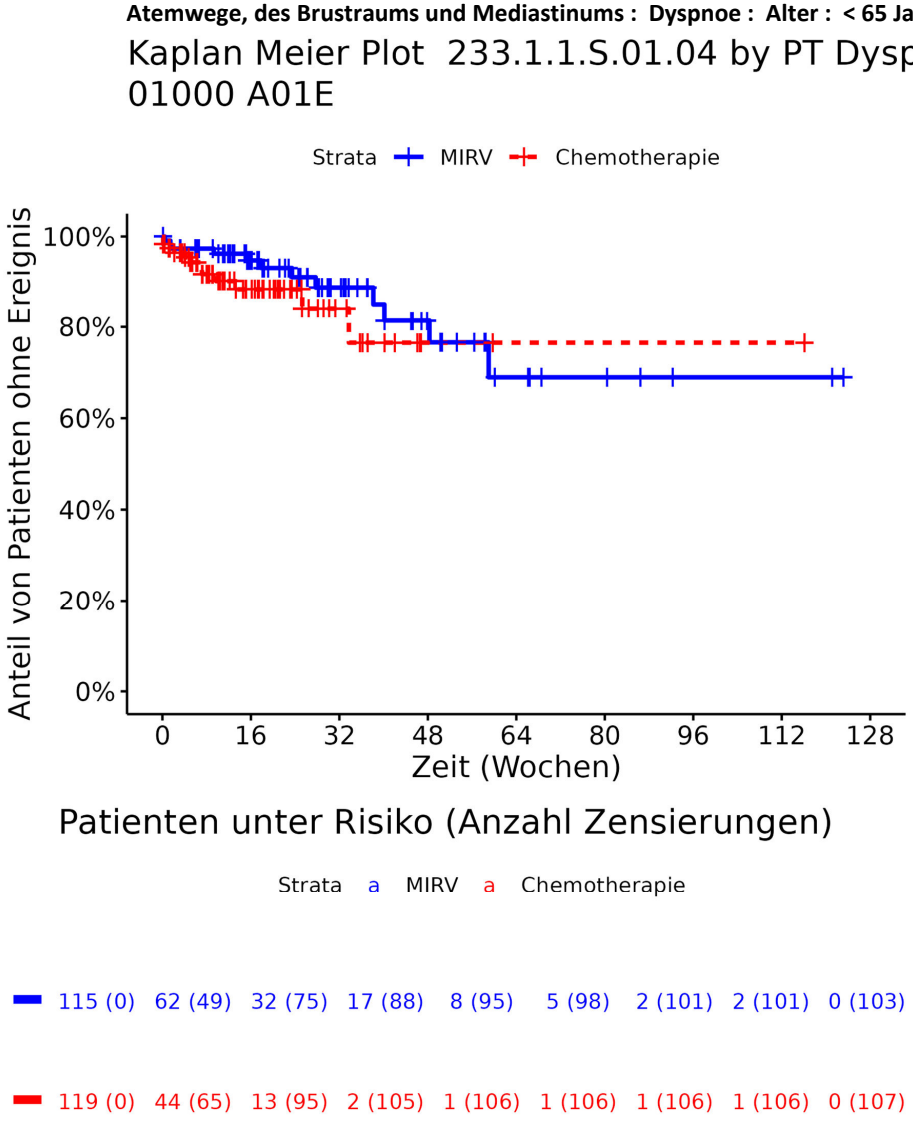
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

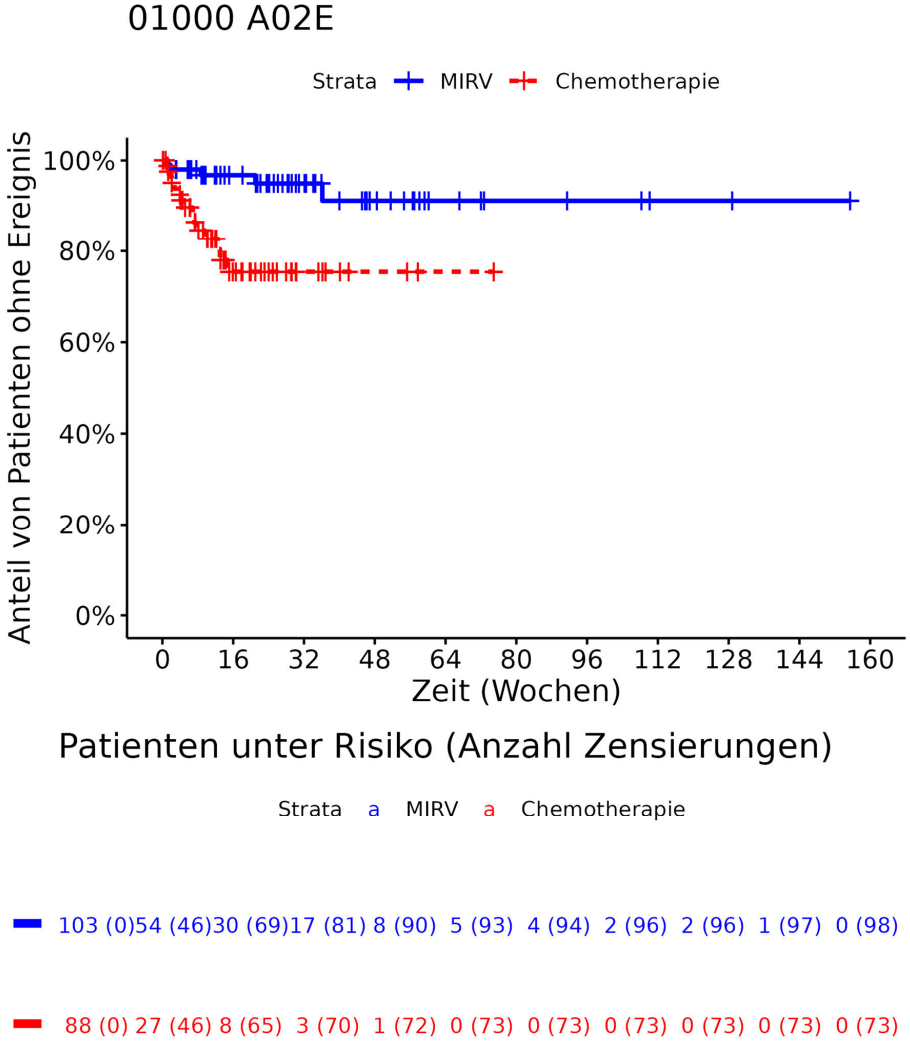
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

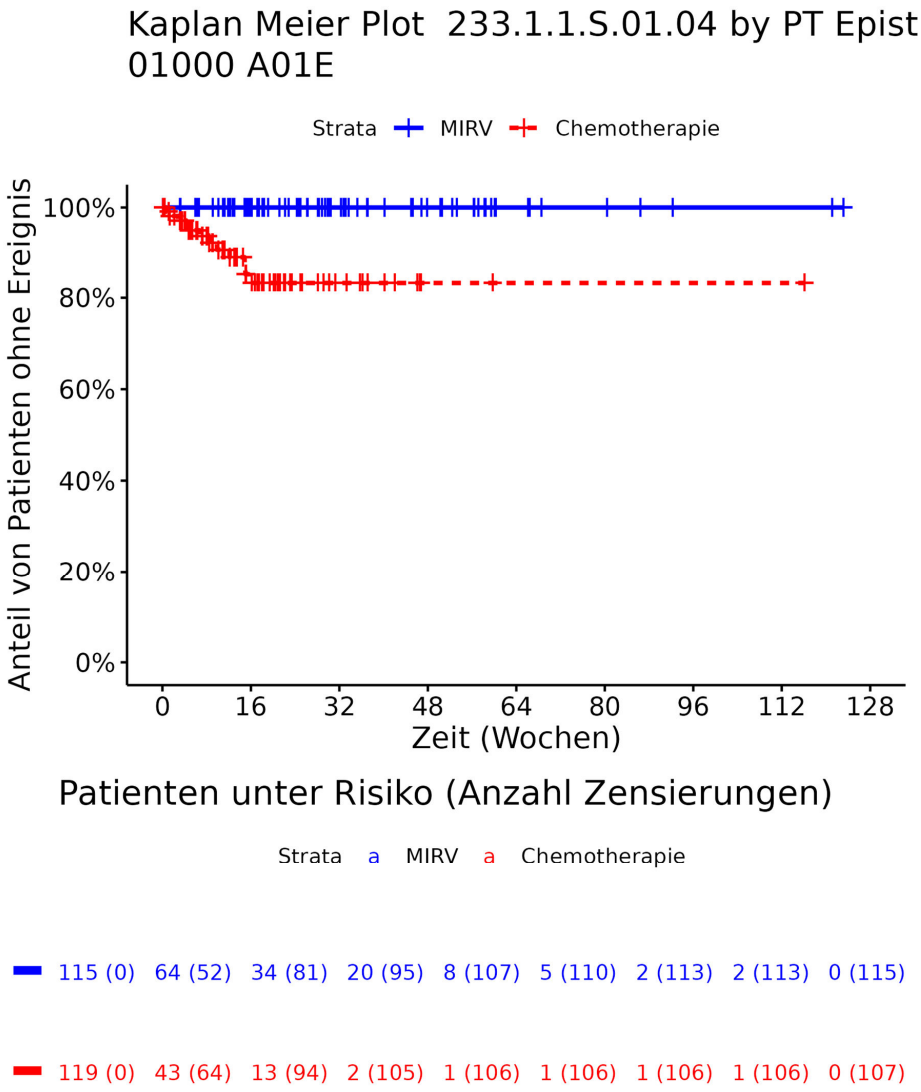
3.87.1.233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Dyspnoe : Alter : < 65 Jahre



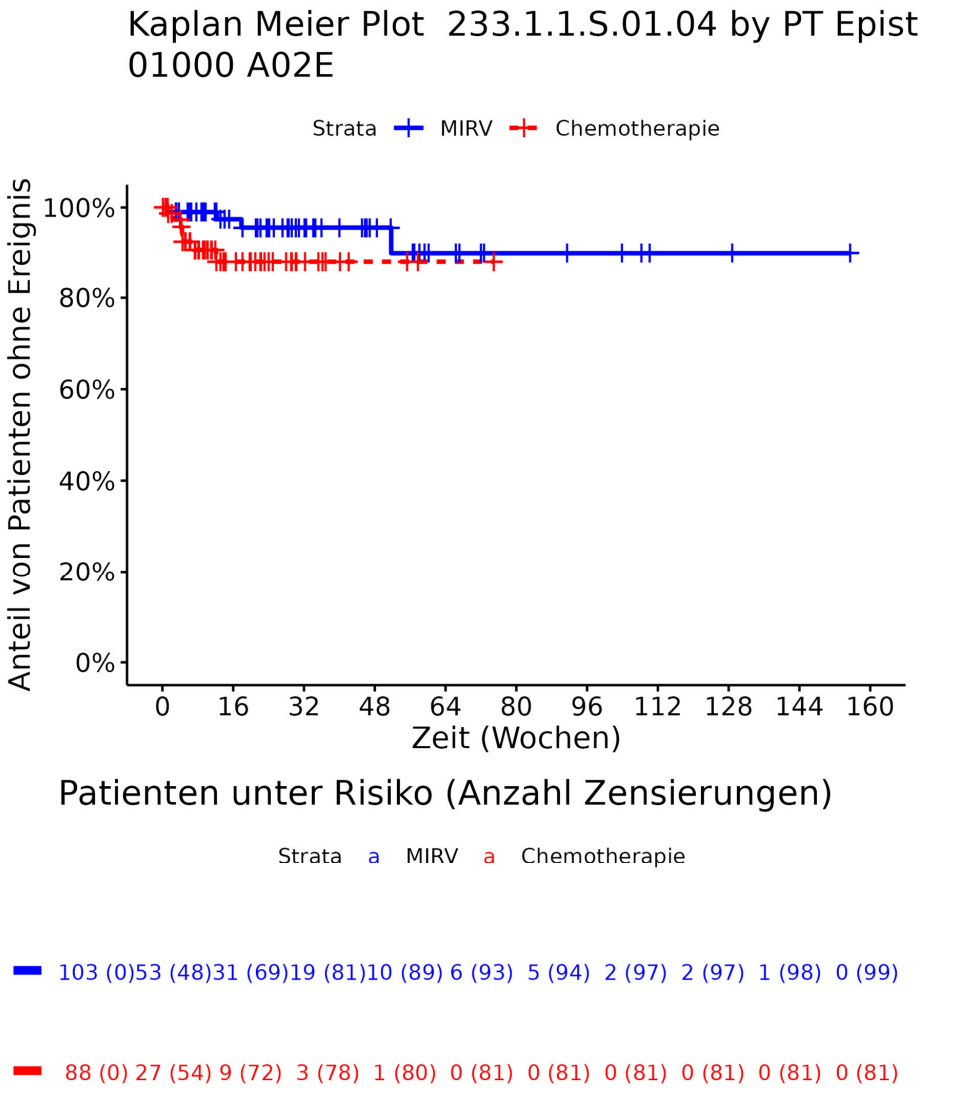
3.87.2.233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Dyspnoe : Alter : ≥ 65 Jahre



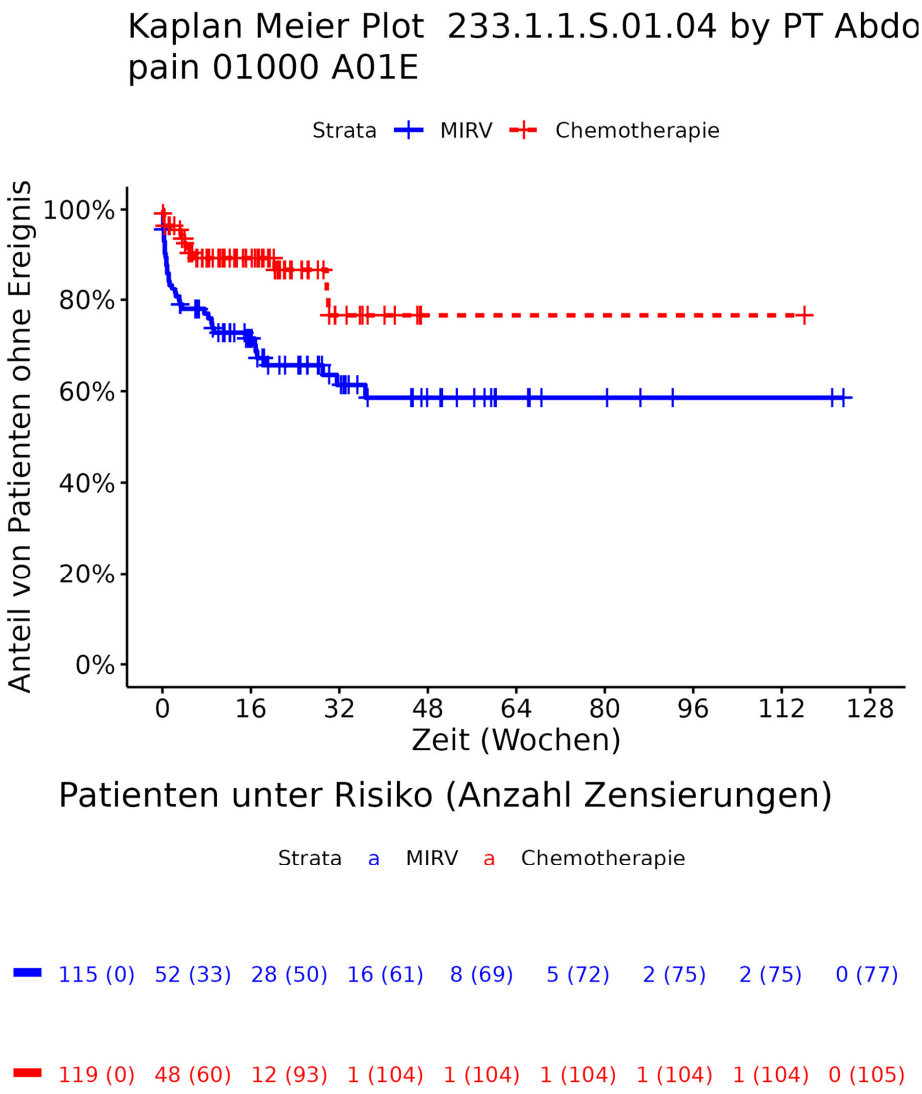
3.87.3.233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Epistaxis : Alter : < 65 Jahre



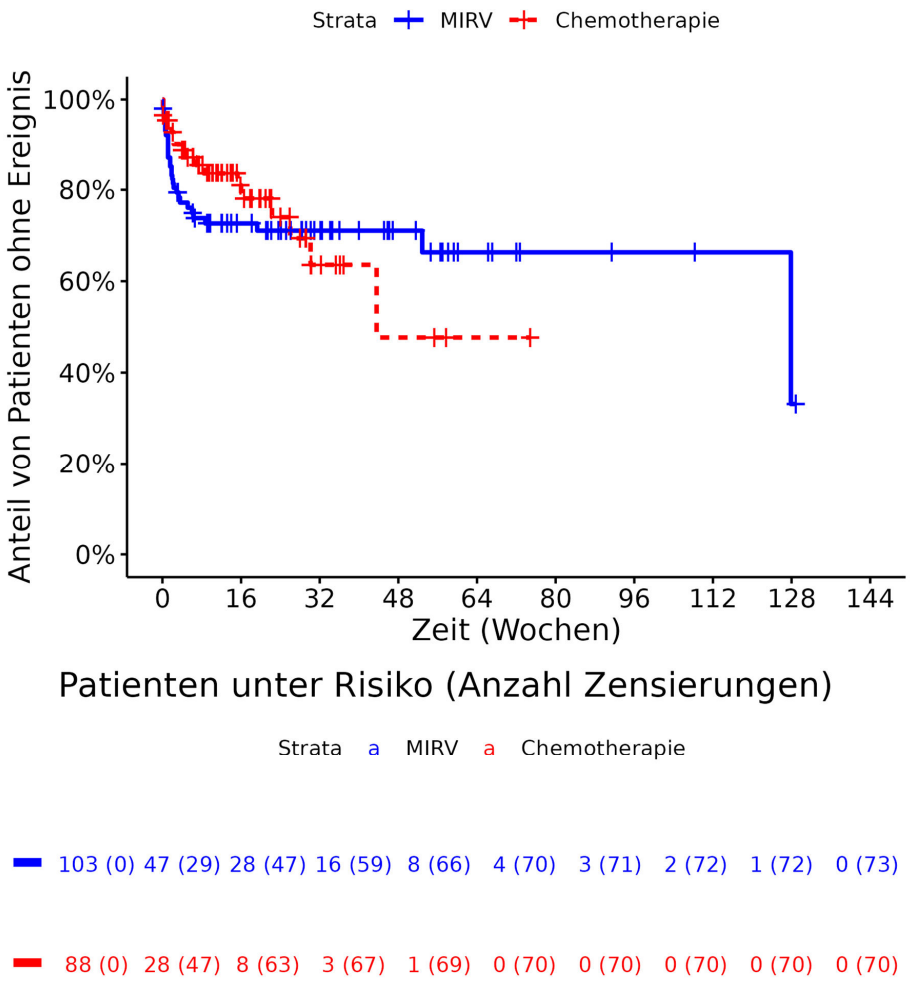
3.87.4.233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Epistaxis : Alter : ≥ 65 Jahre



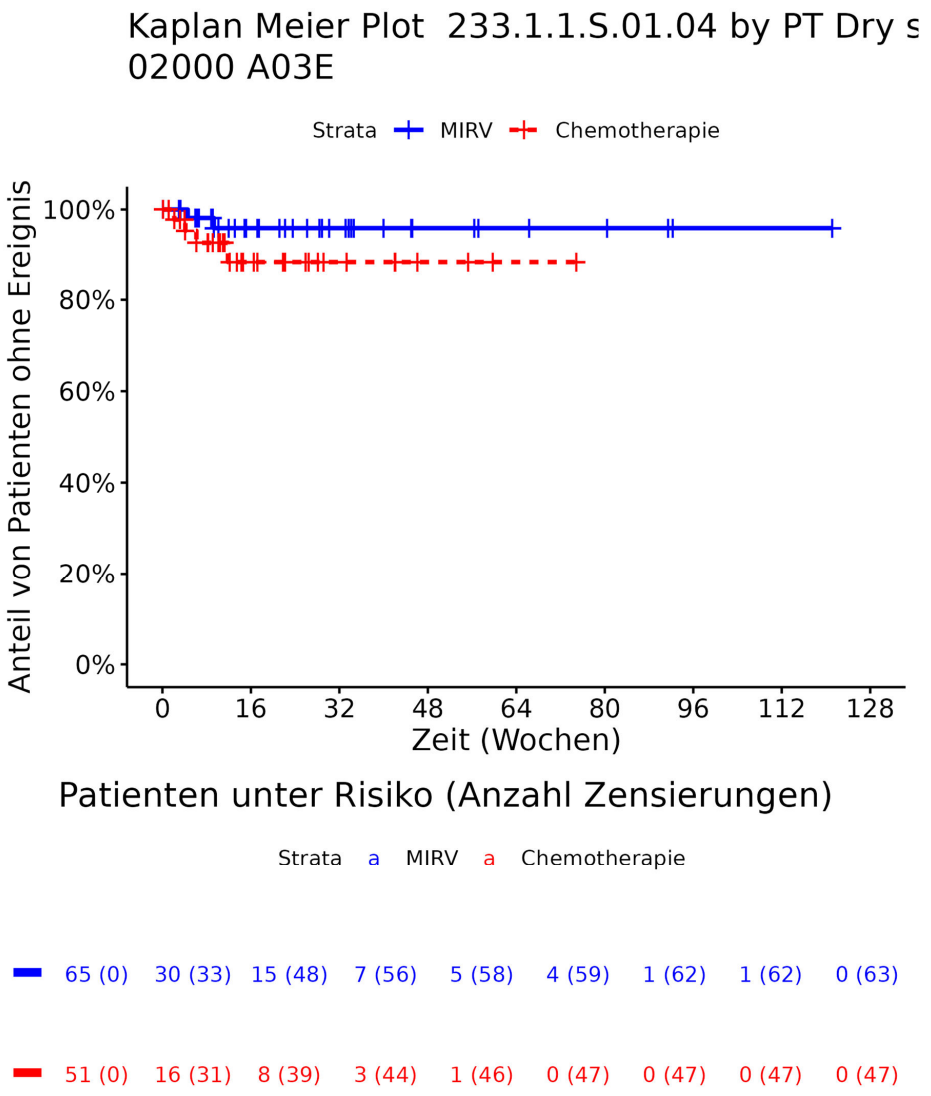
3.87.5.233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Abdominalschmerz : Alter : < 65 Jahre



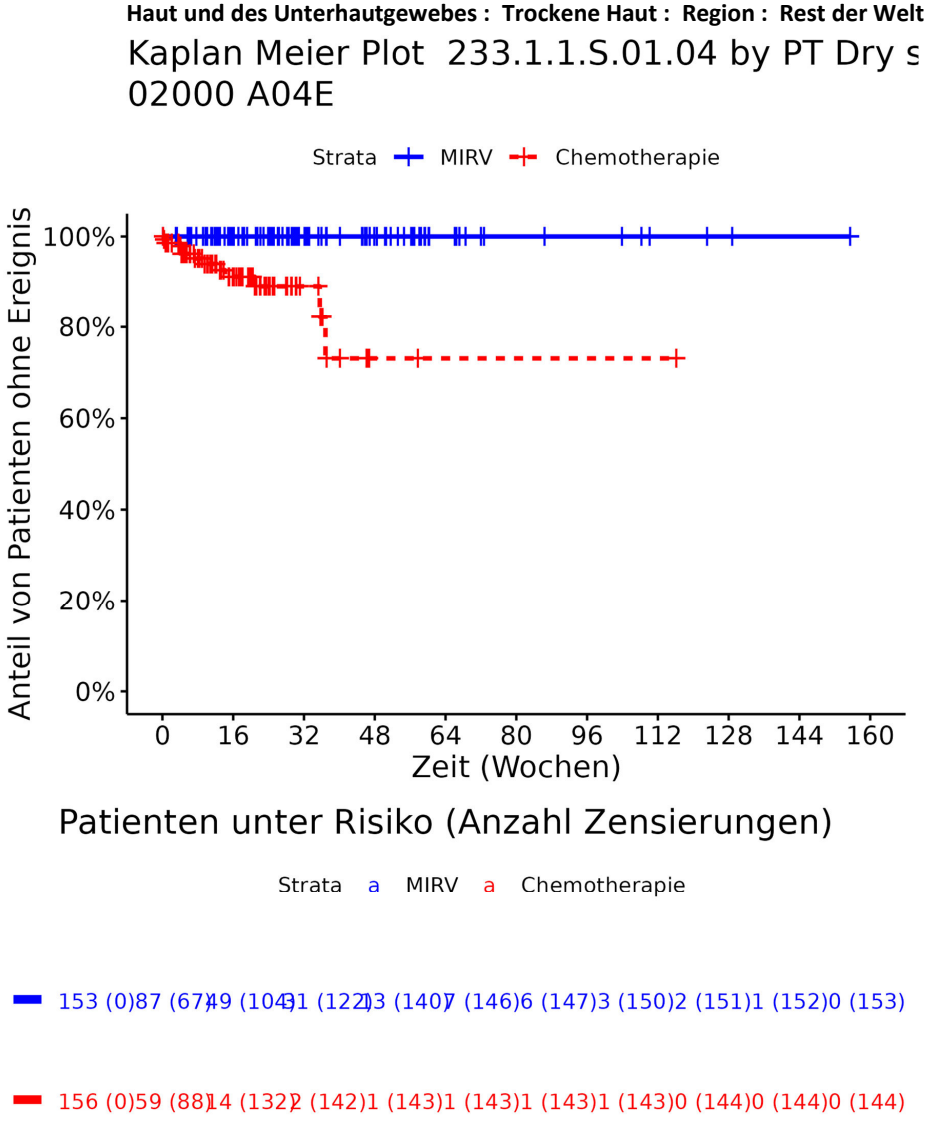
3.87.6.233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Abdominalschmerz : Alter : ≥ 65 Jahre



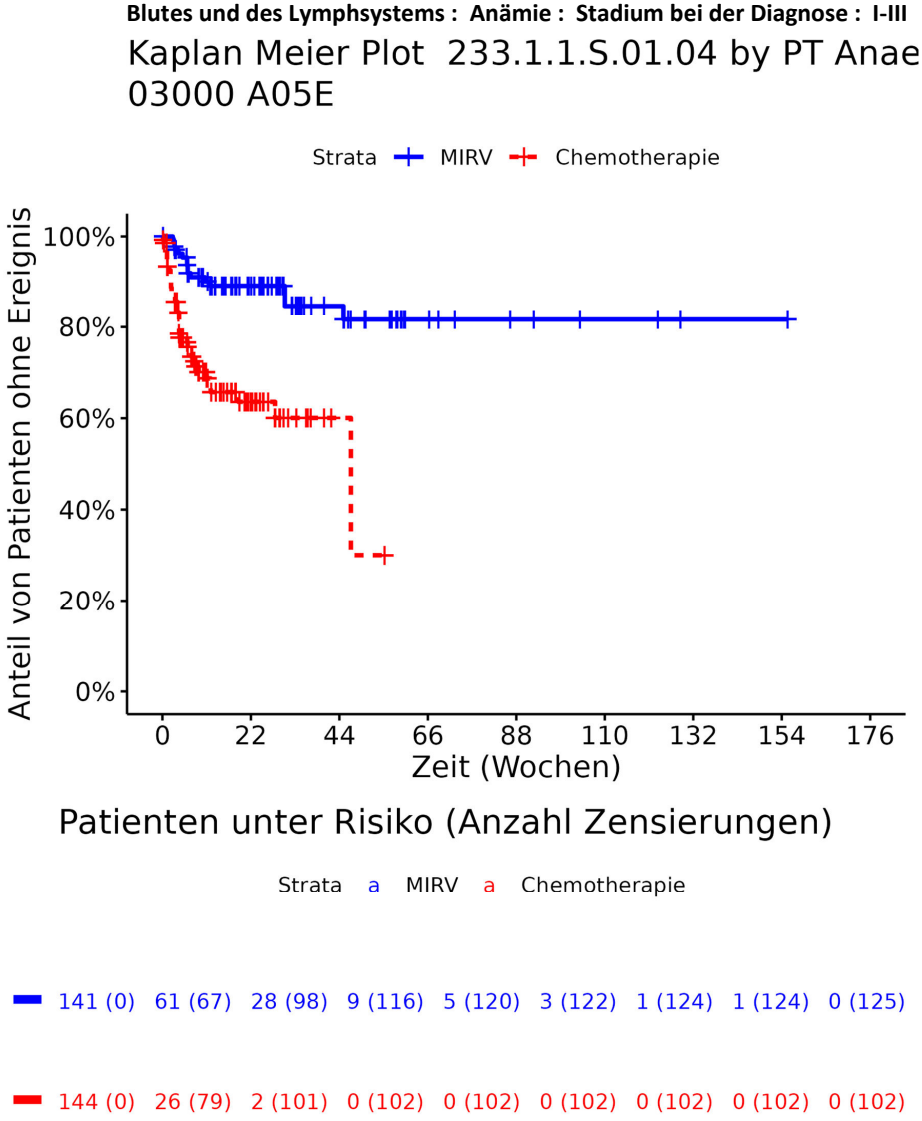
3.87.7.233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Trockene Haut : Region : USA



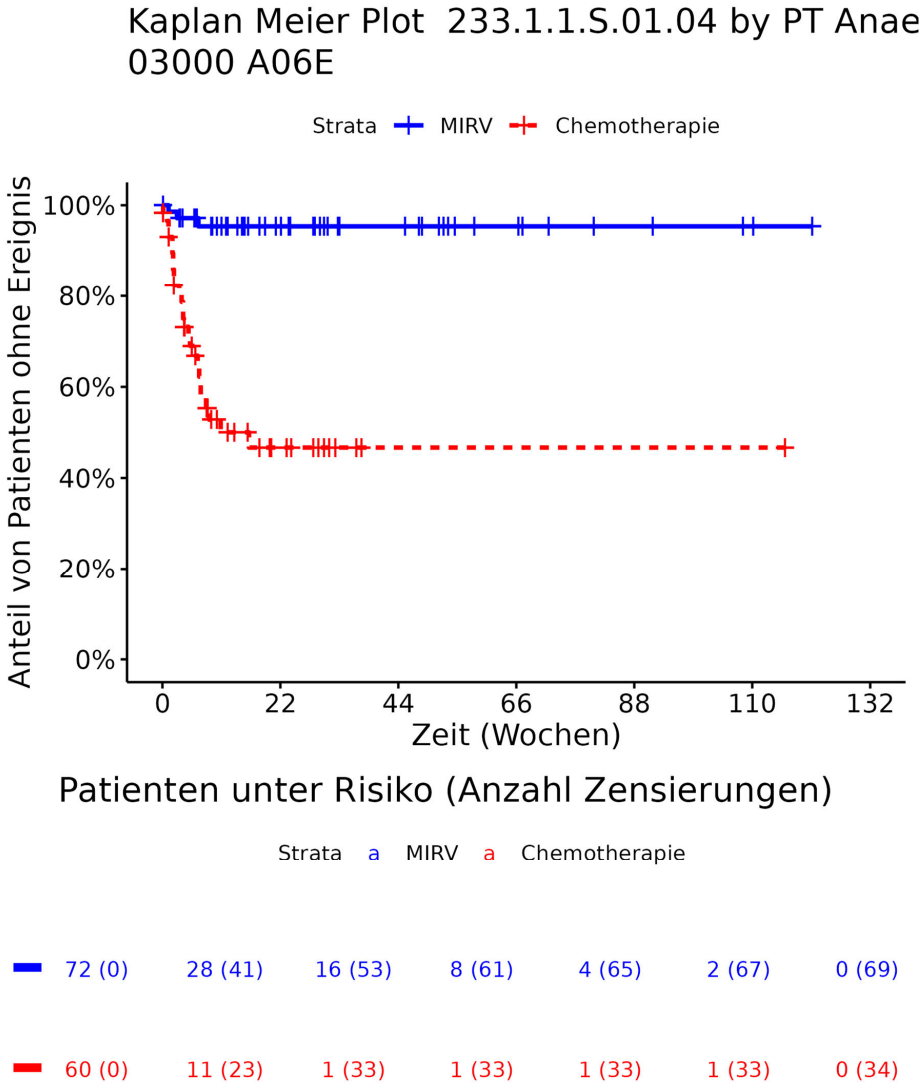
3.87.8.233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Trockene Haut : Region : Rest der Welt



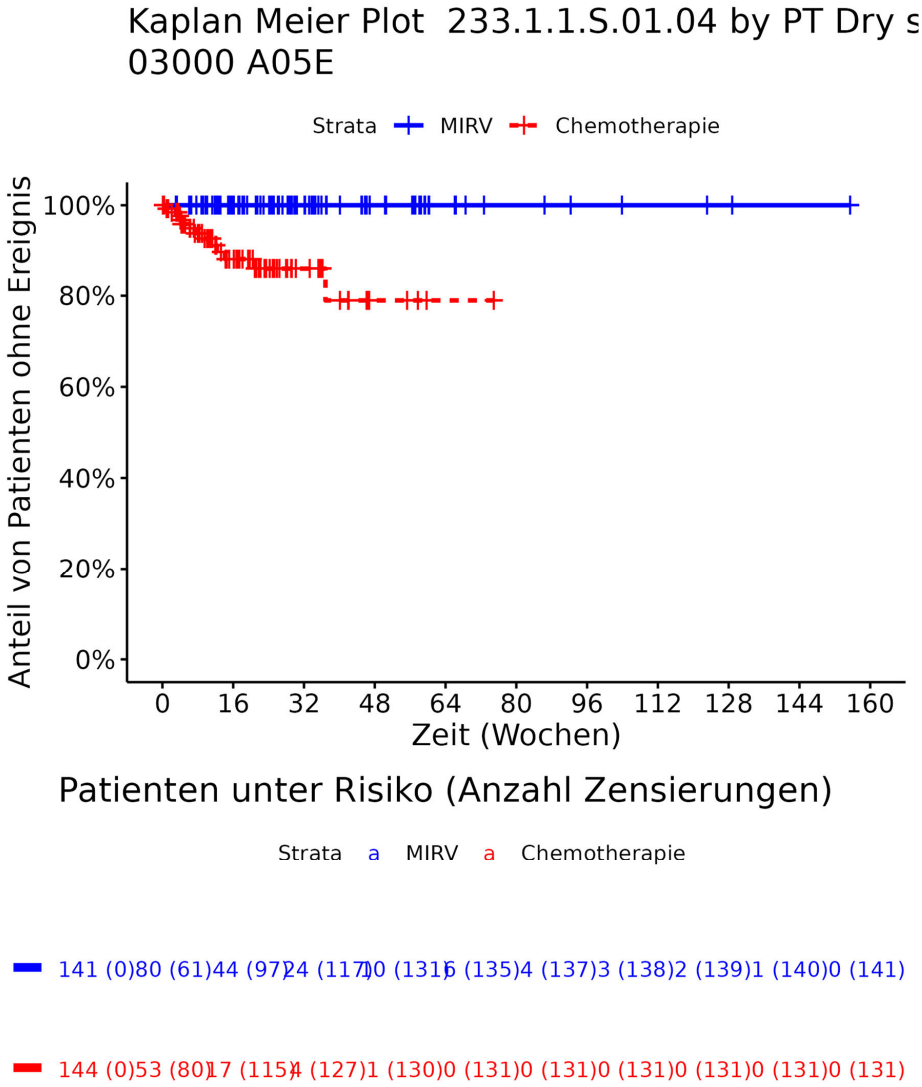
3.87.9.233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : Stadium bei der Diagnose : I-III



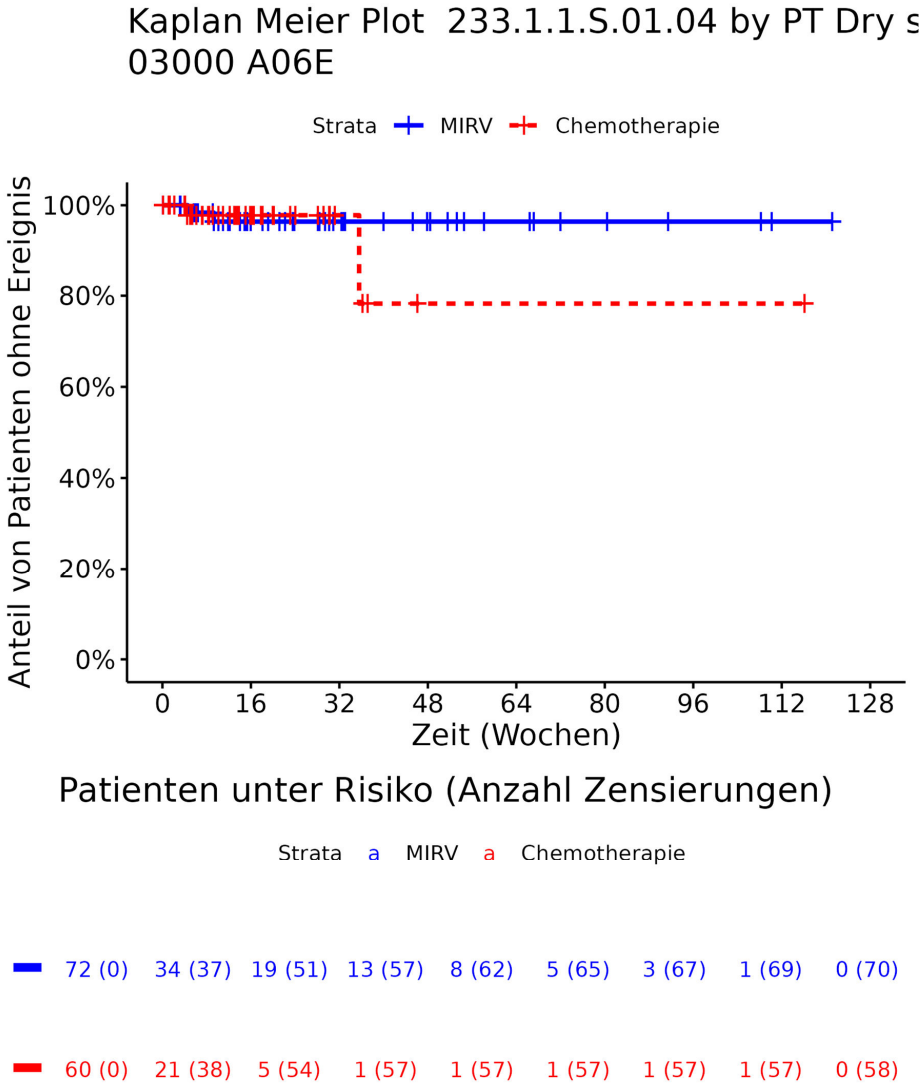
3.87.10. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : Stadium bei der Diagnose : IV



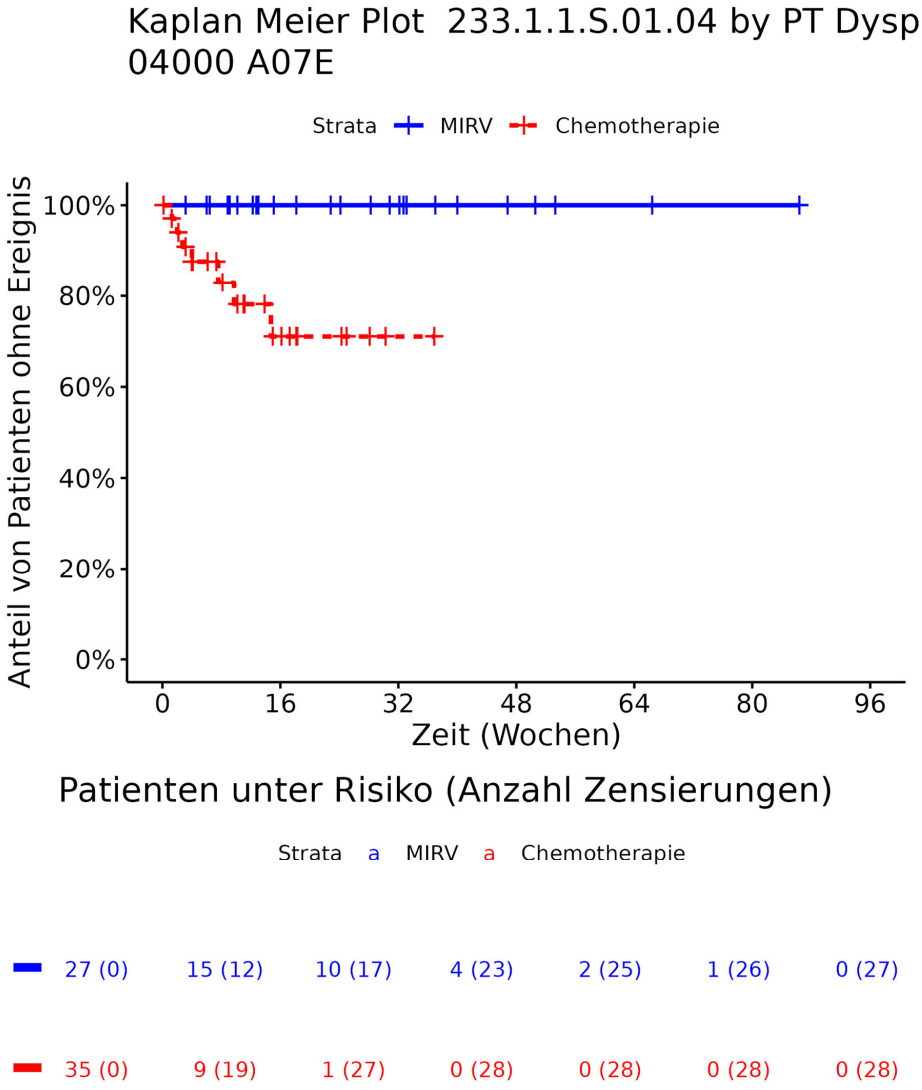
3.87.11. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Trockene Haut : Stadium bei der Diagnose : I-III



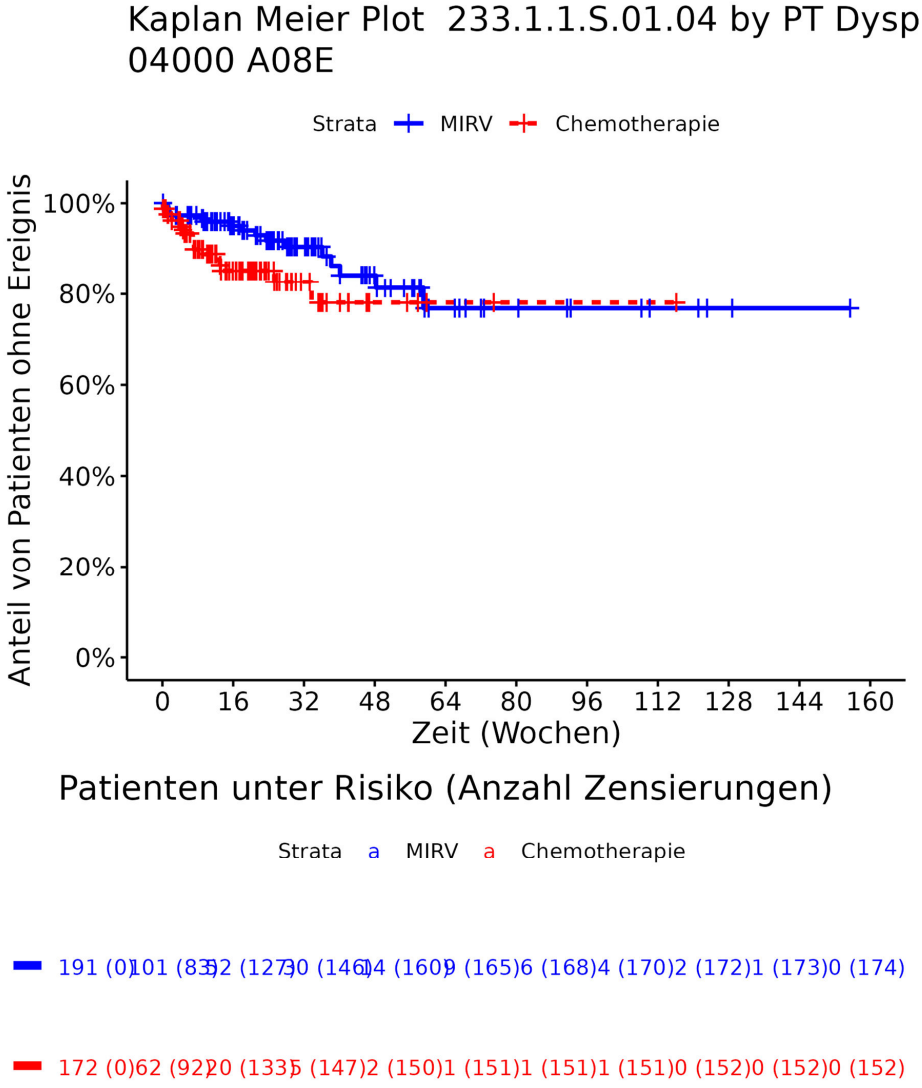
3.87.12. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Trockene Haut : Stadium bei der Diagnose : IV



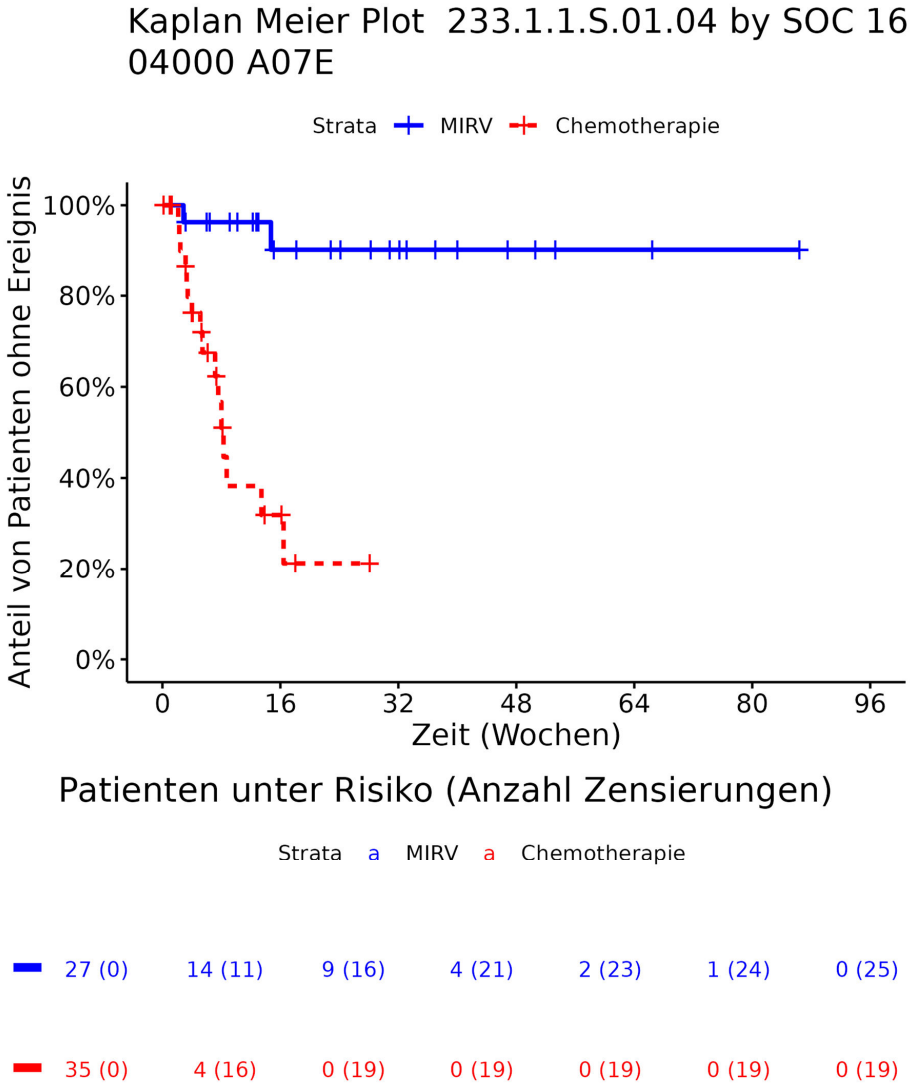
3.87.13. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Dyspnoe : BRCA Status : Positiv



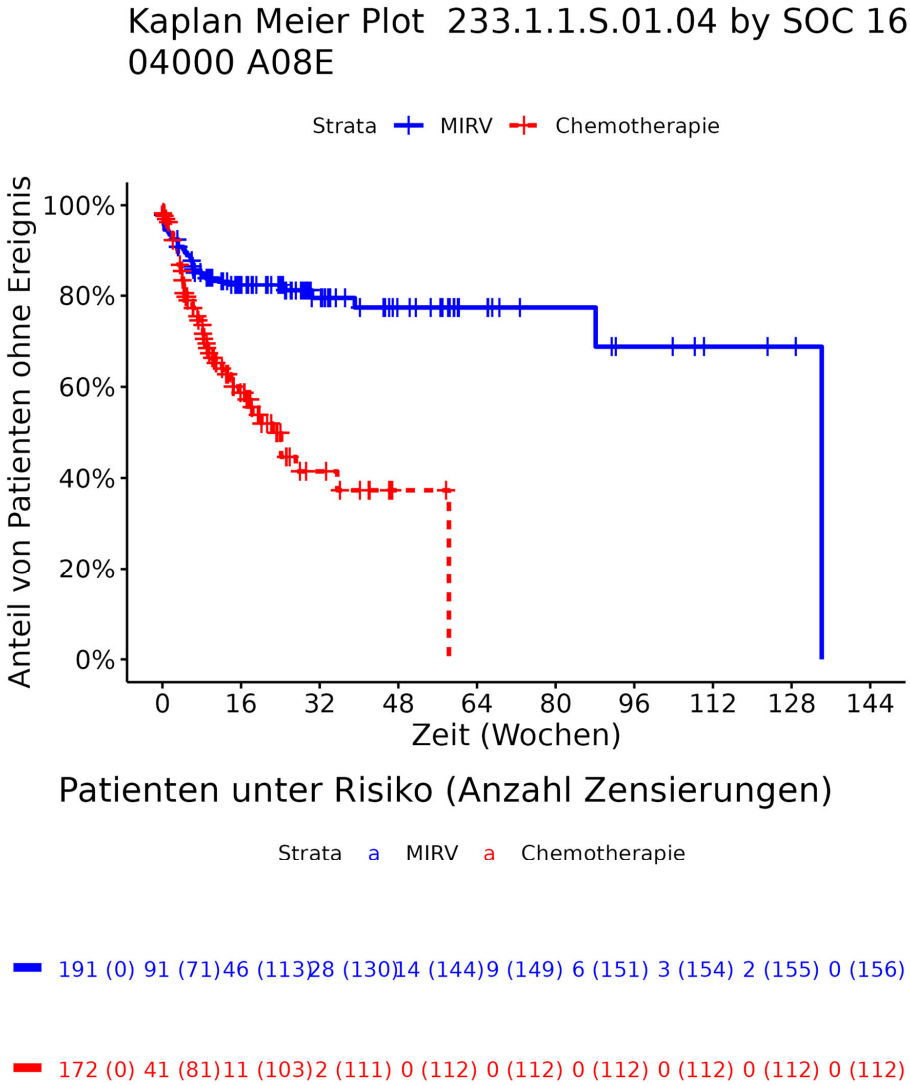
3.87.14. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Dyspnoe : BRCA Status : Negativ/Unbekannt



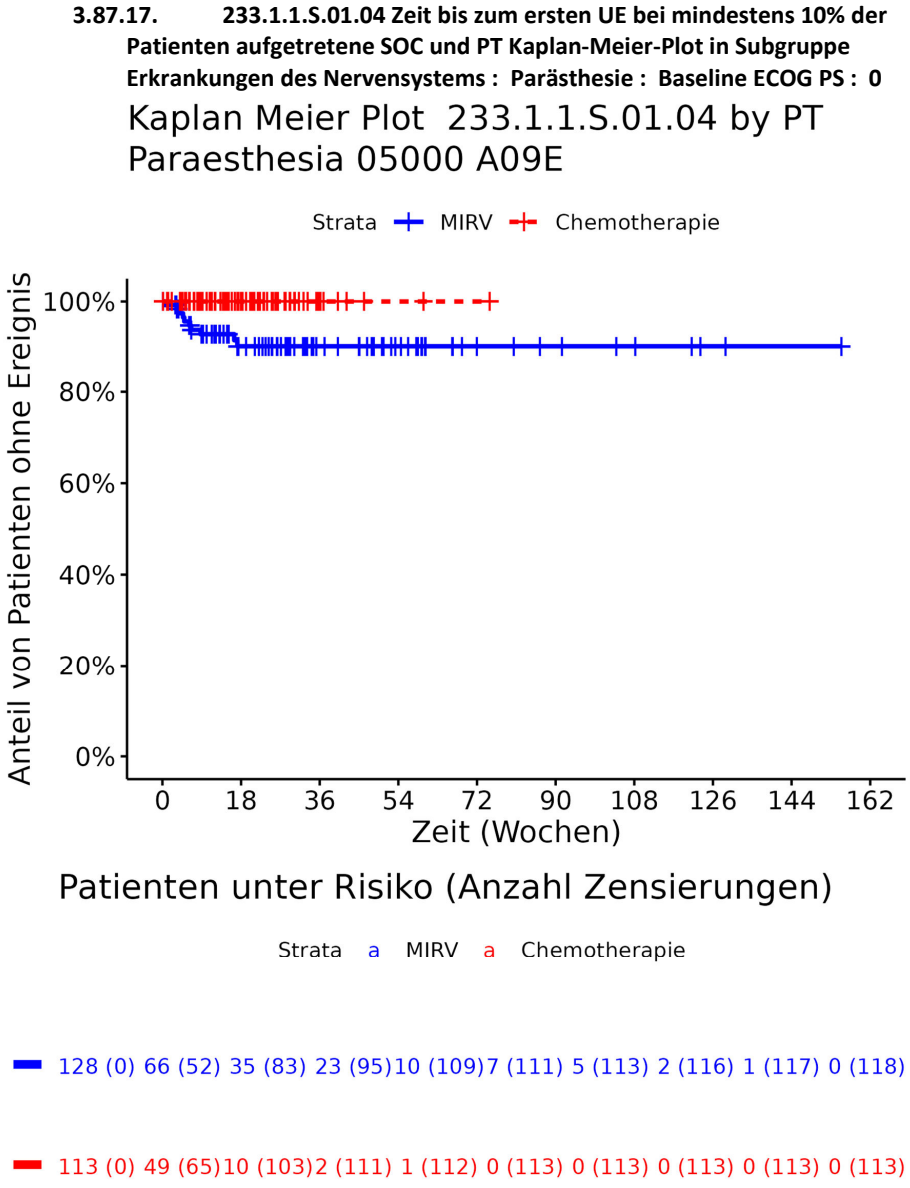
3.87.15. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Gesamt SOC : BRCA Status : Positiv



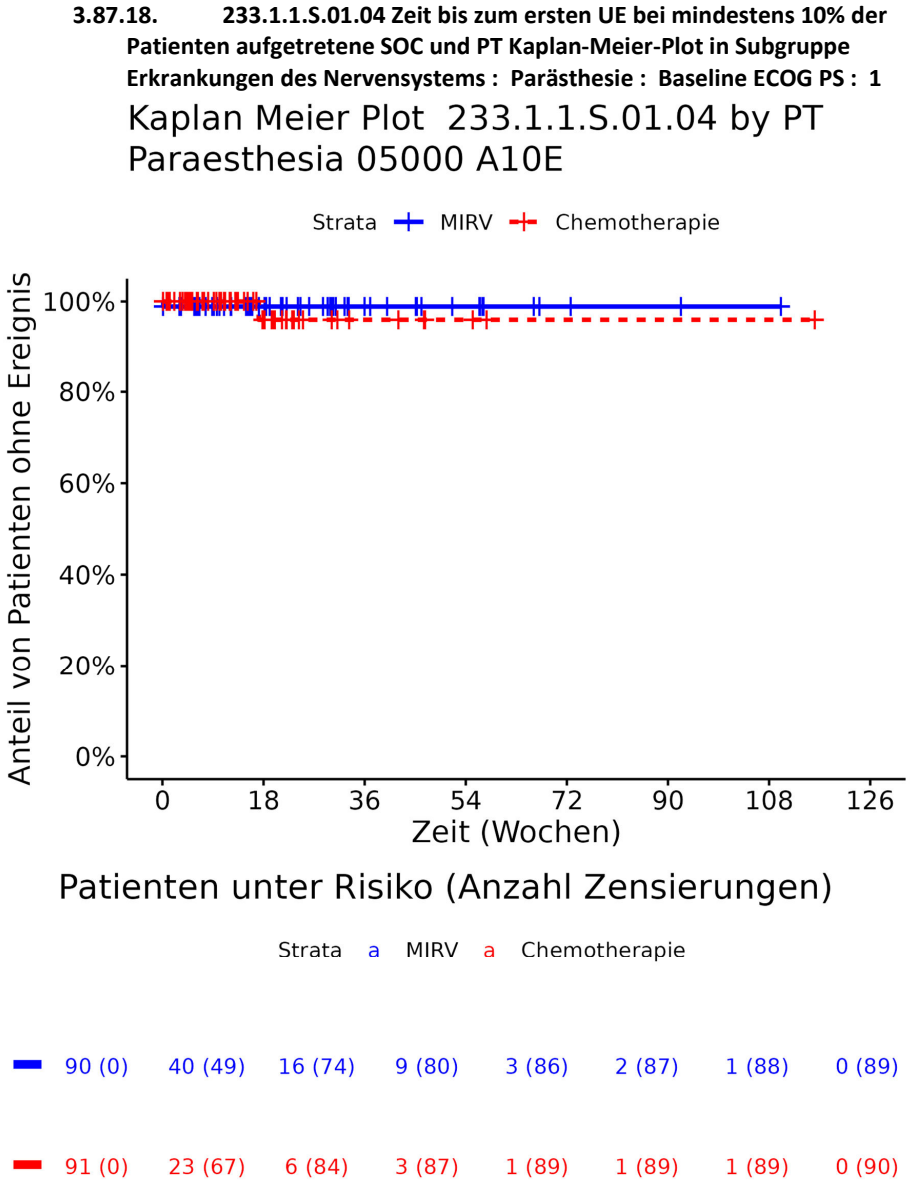
3.87.16. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Gesamt SOC : BRCA Status : Negativ/Unbekannt



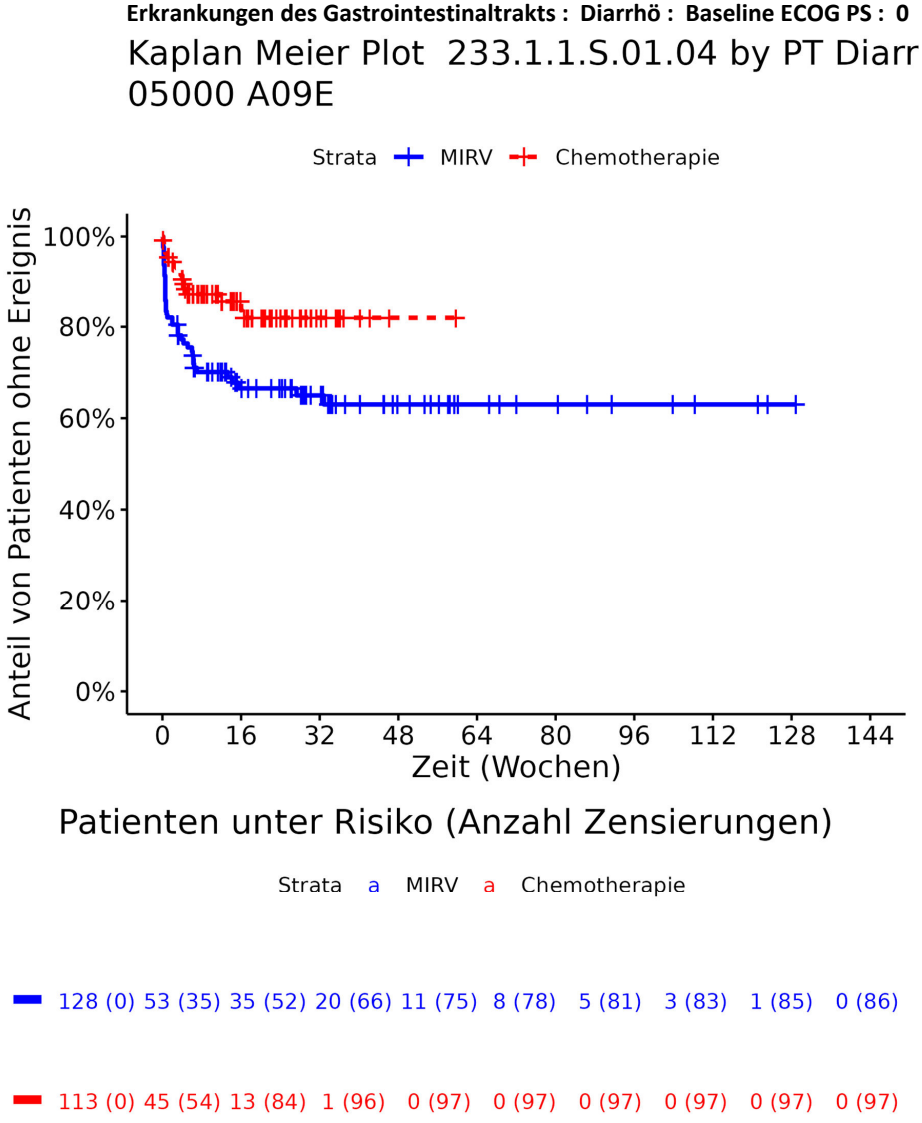
3.87.17. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Parästhesie : Baseline ECOG PS : 0



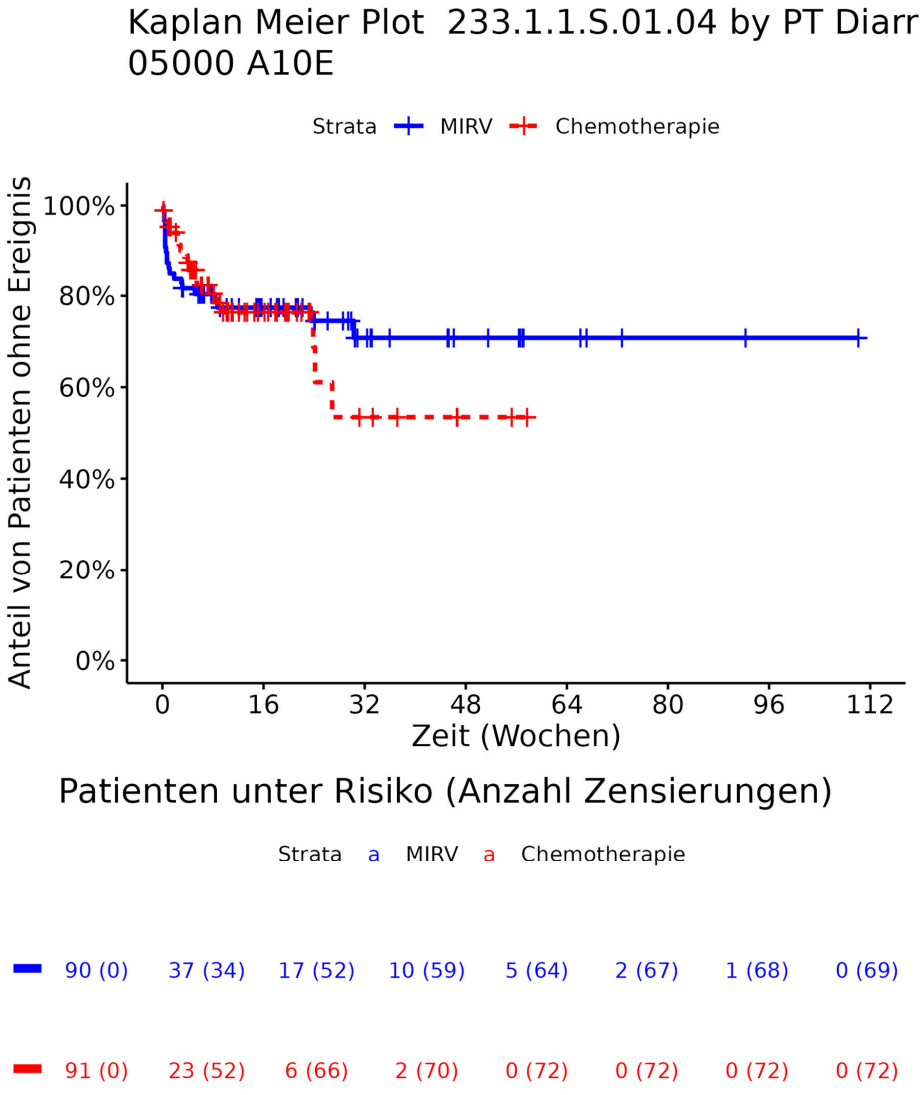
3.87.18. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Parästhesie : Baseline ECOG PS : 1



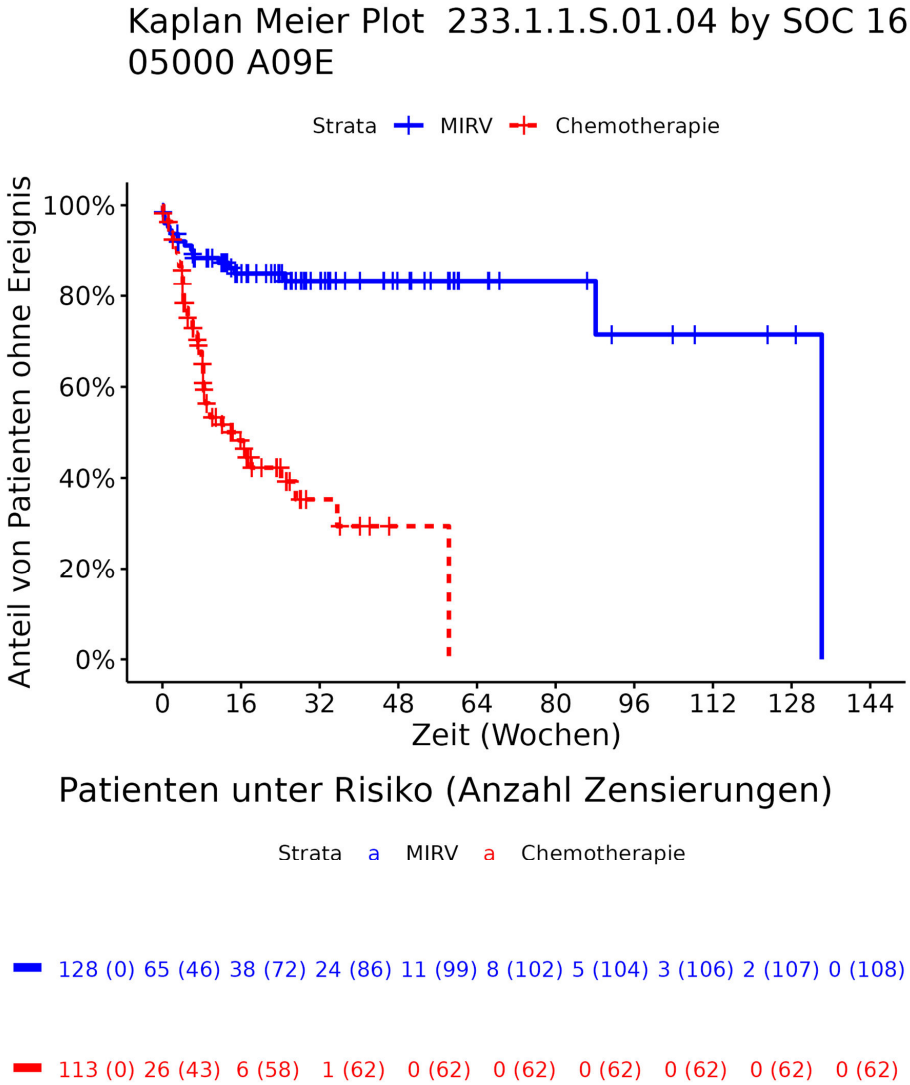
3.87.19. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Diarrhö : Baseline ECOG PS : 0



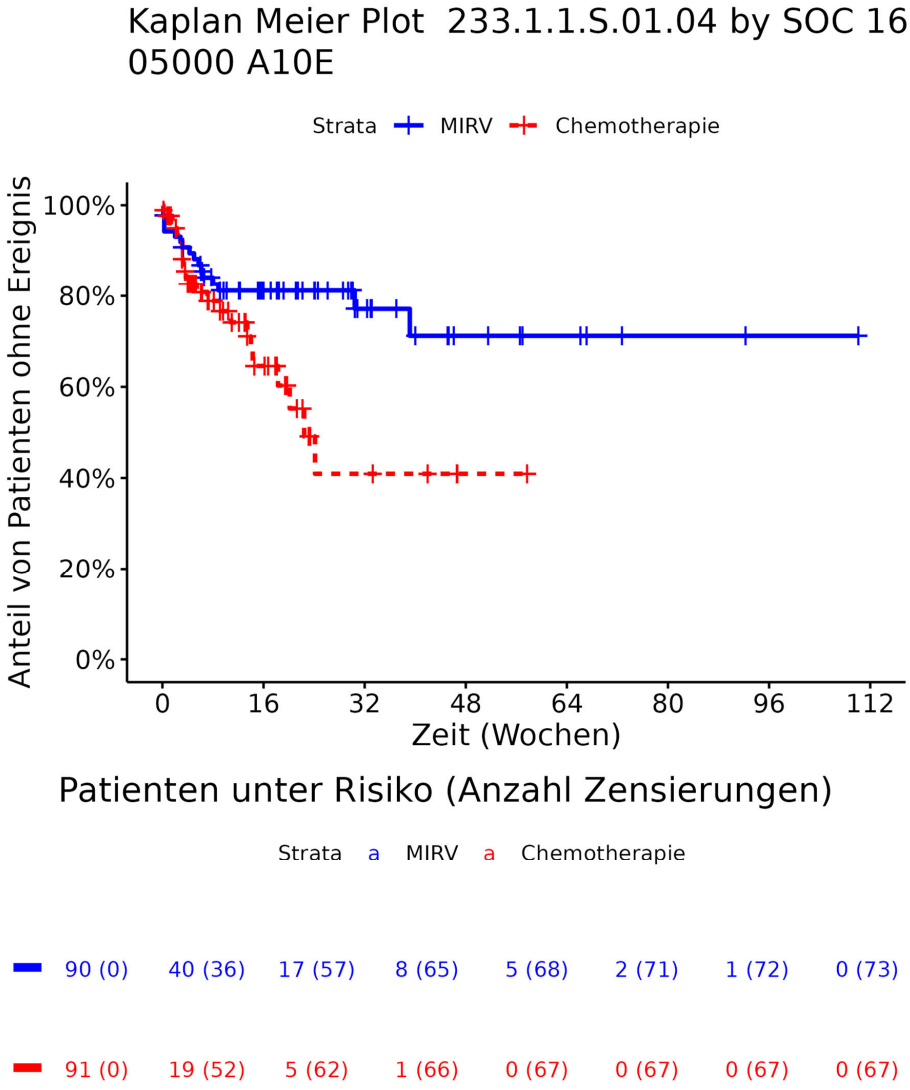
3.87.20. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Diarrhö : Baseline ECOG PS : 1



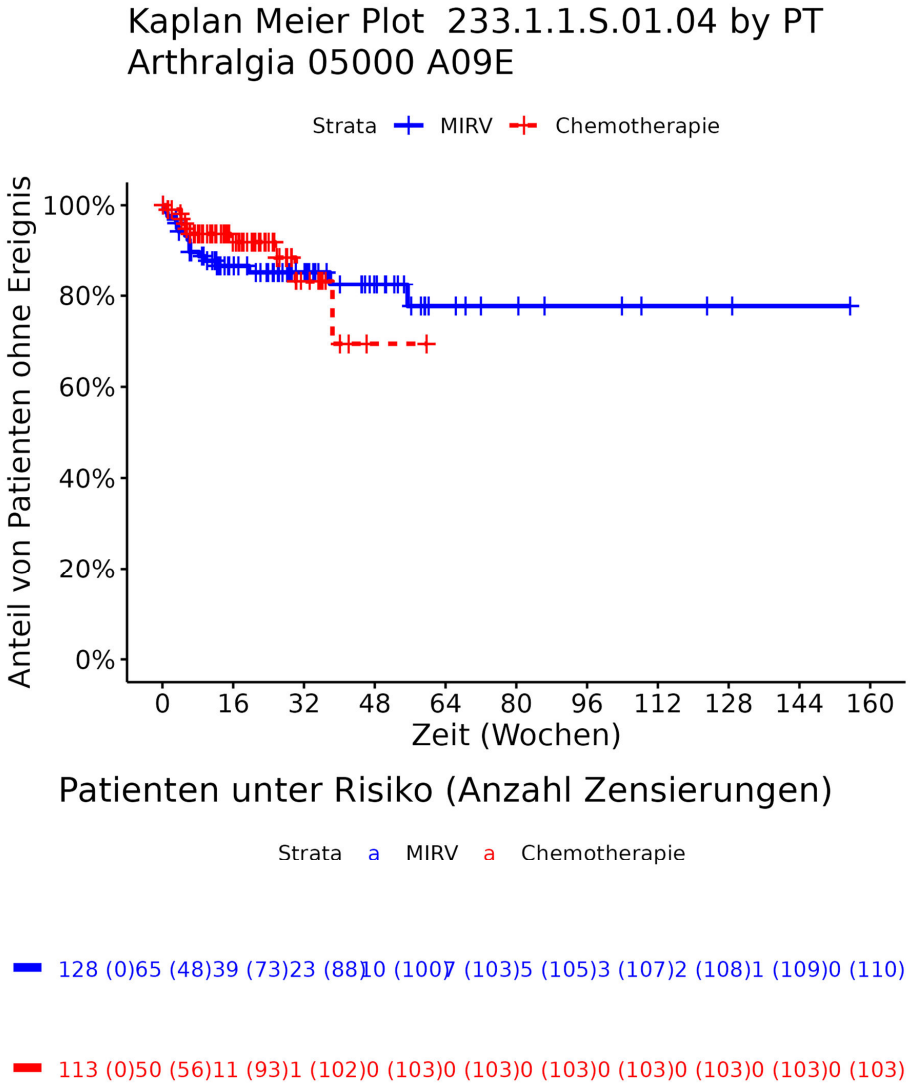
3.87.21. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Gesamt SOC : Baseline ECOG PS : 0



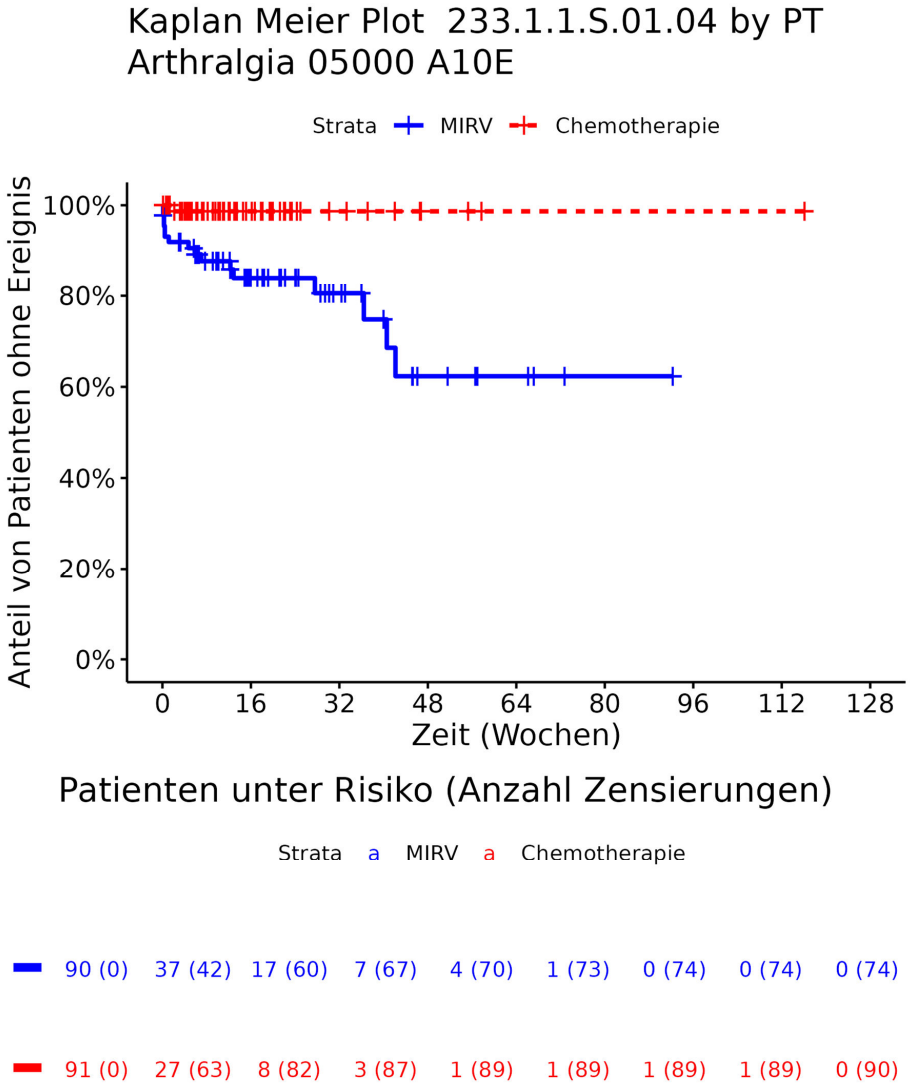
3.87.22. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Gesamt SOC : Baseline ECOG PS : 1



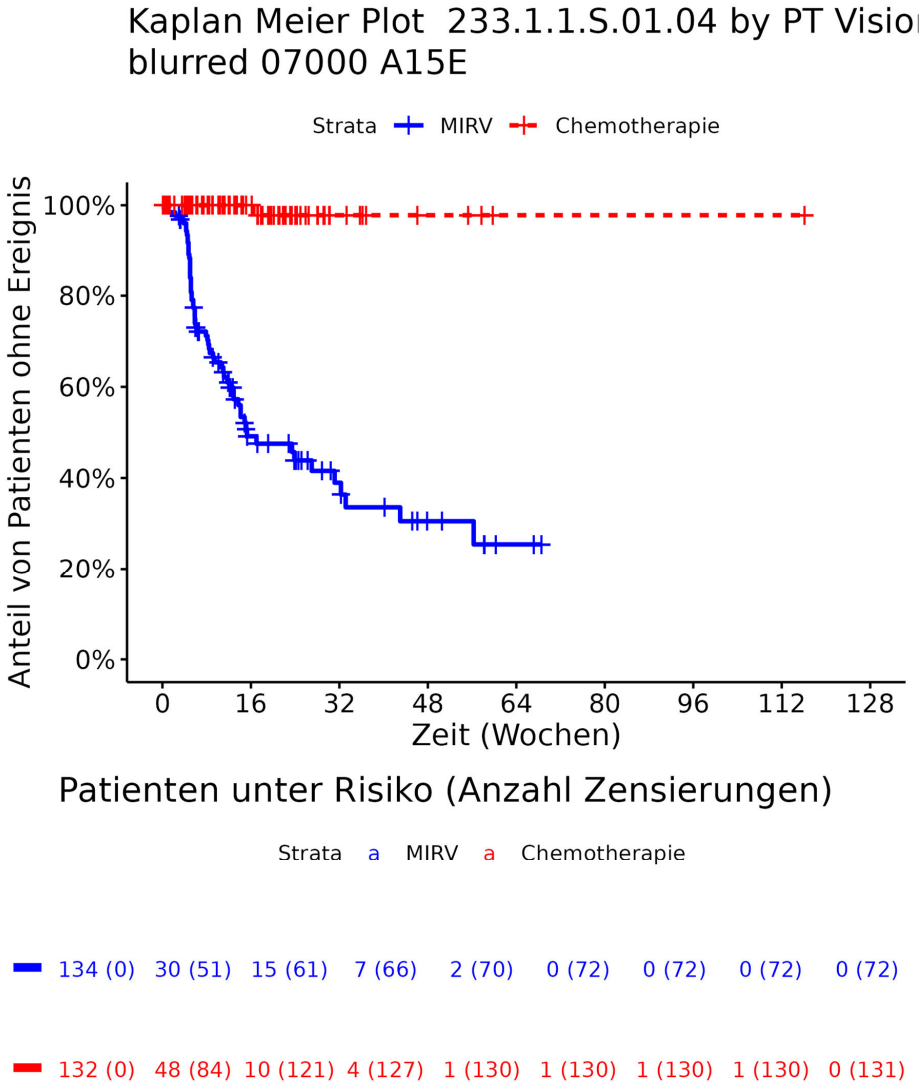
3.87.23. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen : Arthralgie : Baseline ECOG PS : 0



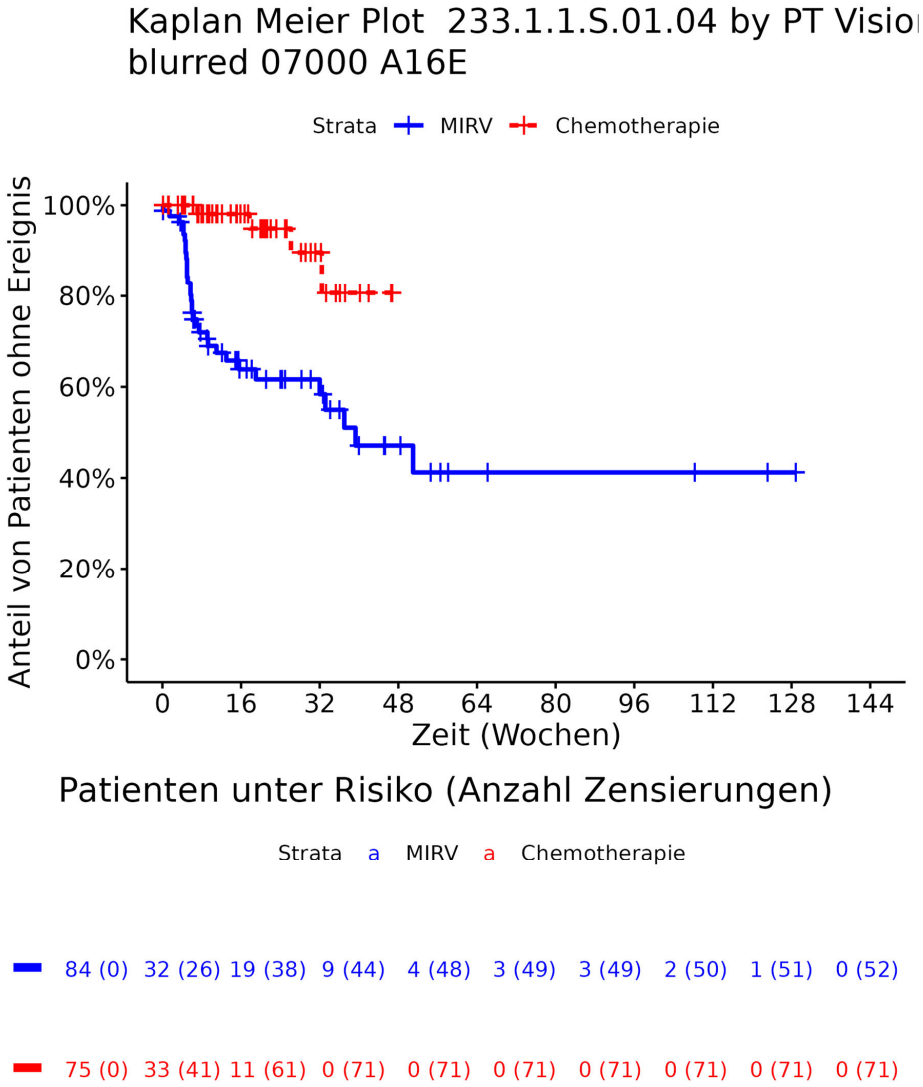
3.87.24. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen : Arthralgie : Baseline ECOG PS : 1



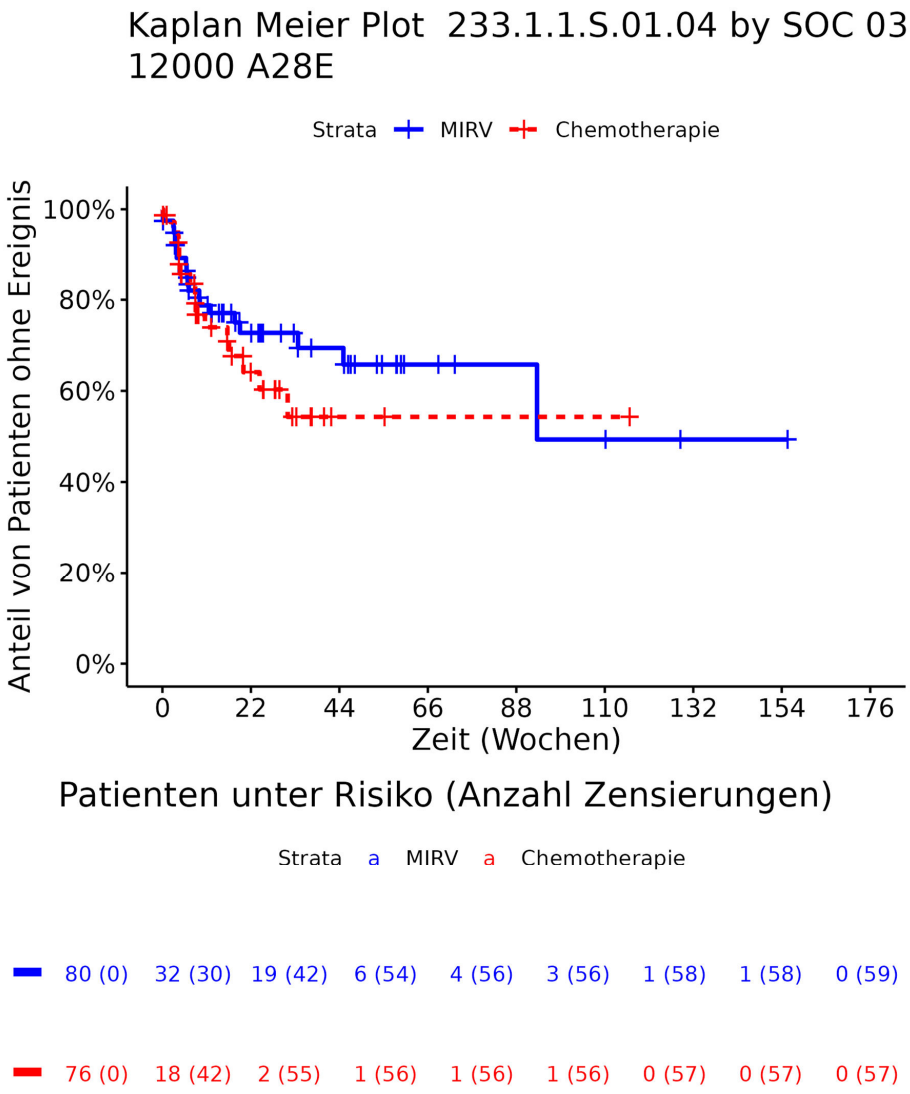
3.87.25. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Sehen verschwommen : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Ja



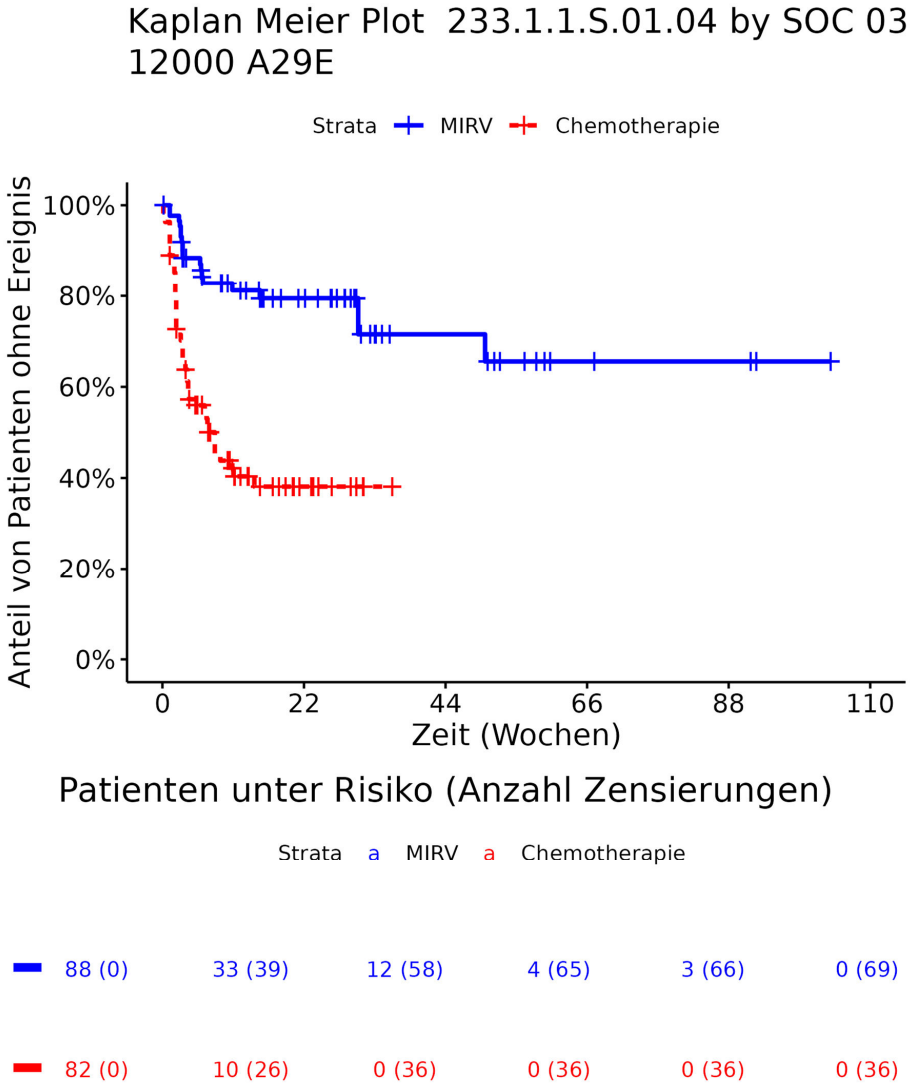
3.87.26. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Sehen verschwommen : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Nein



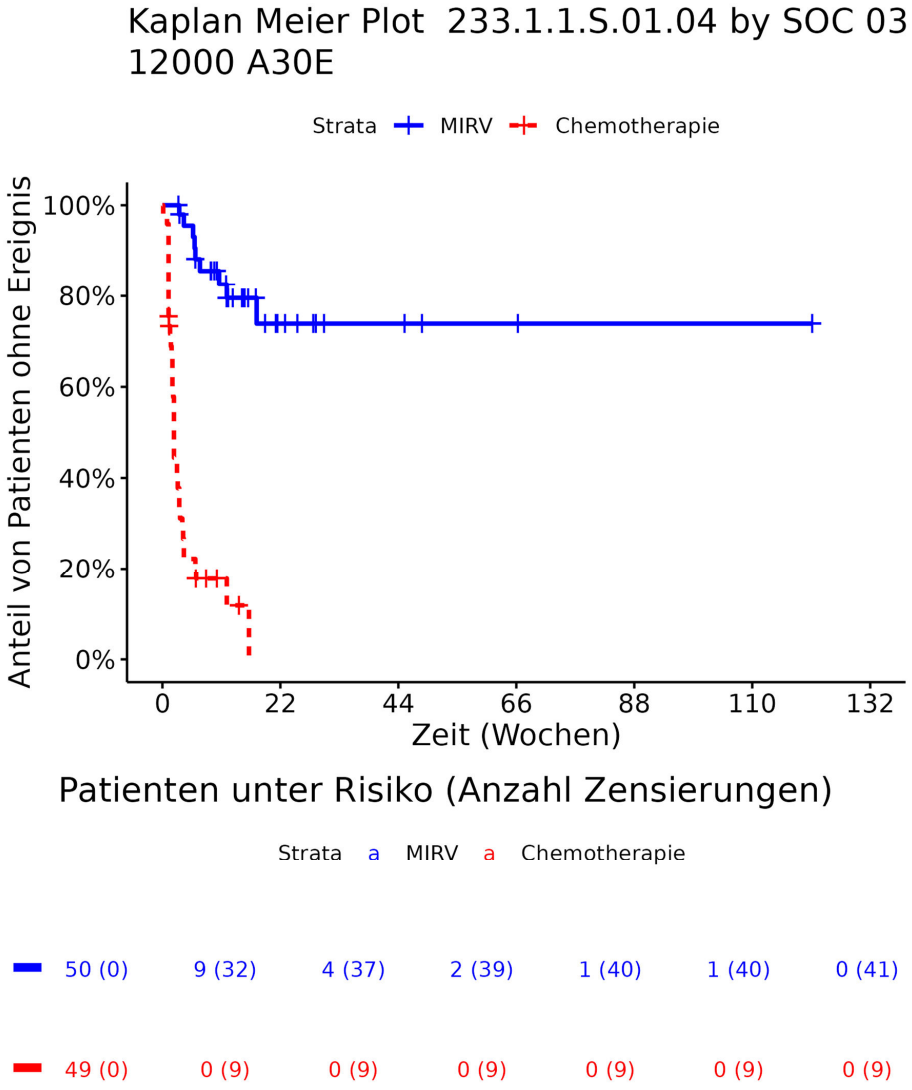
3.87.27. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



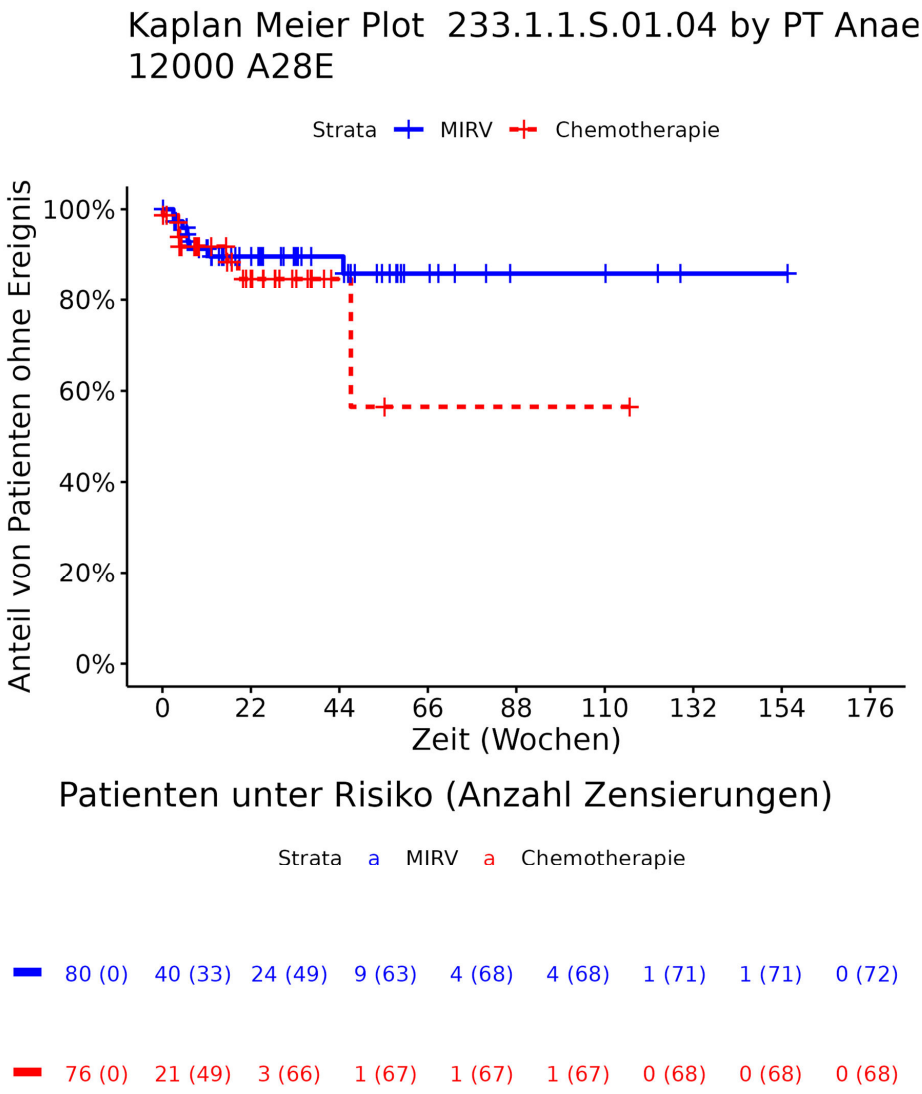
3.87.28. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



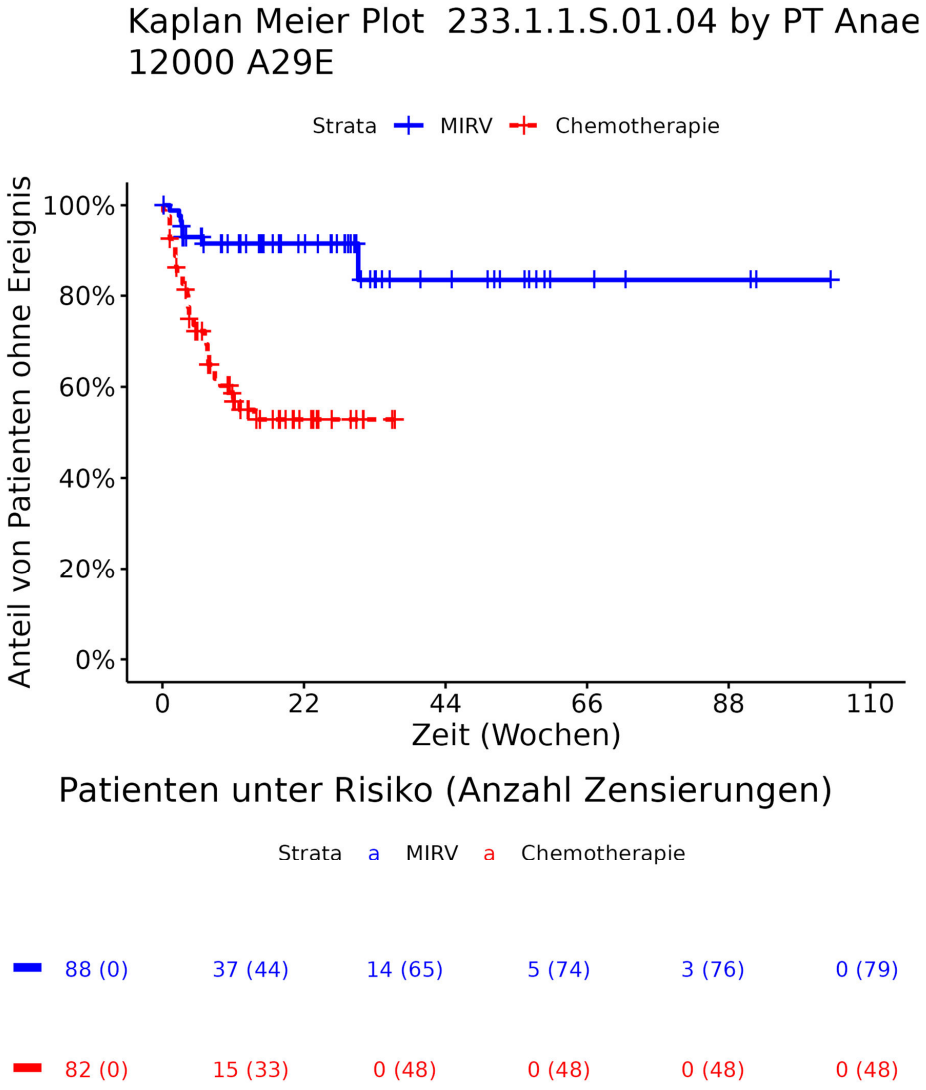
3.87.29. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



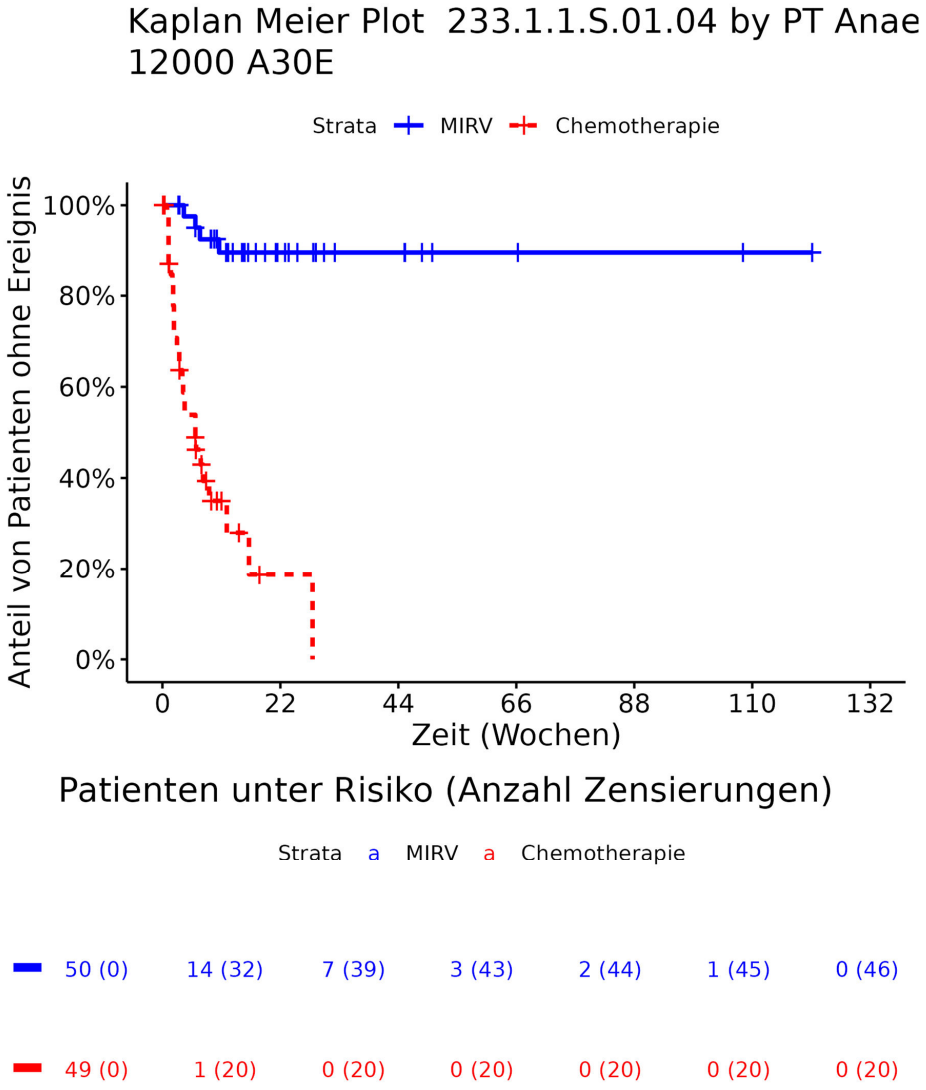
3.87.30. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



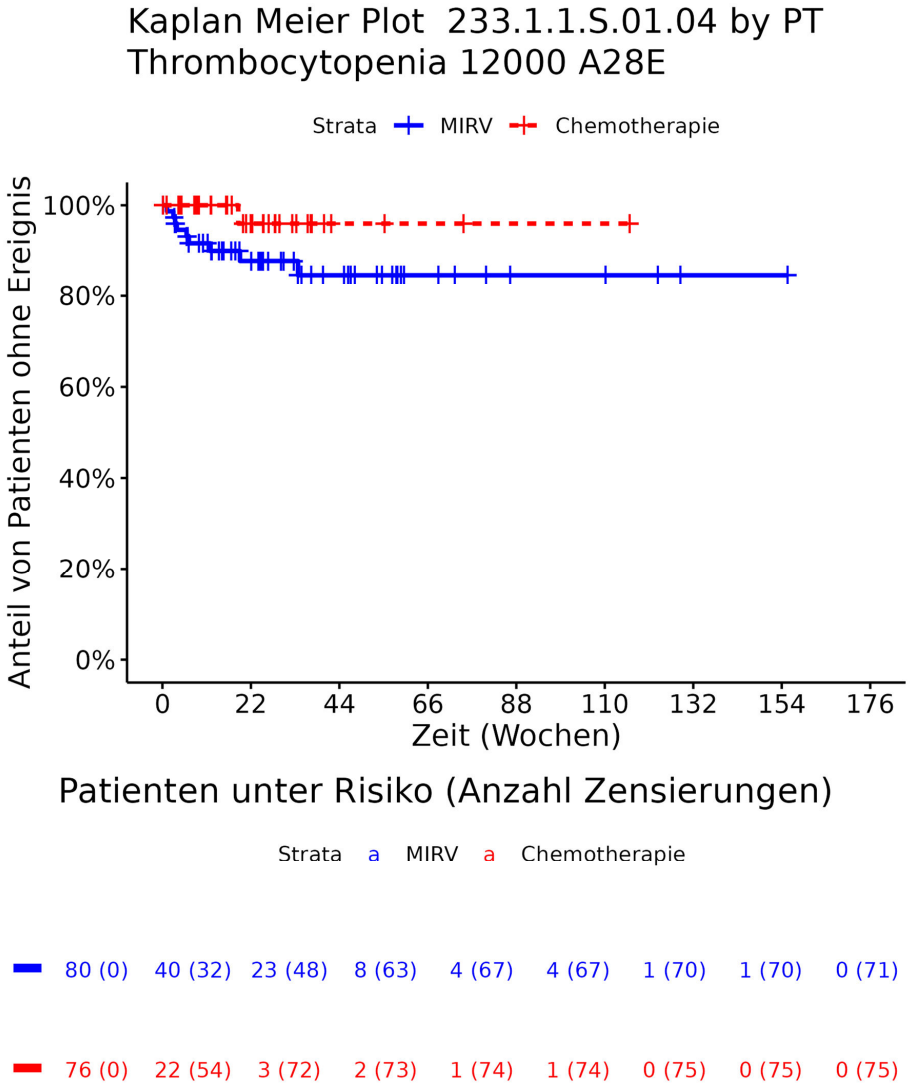
3.87.31. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



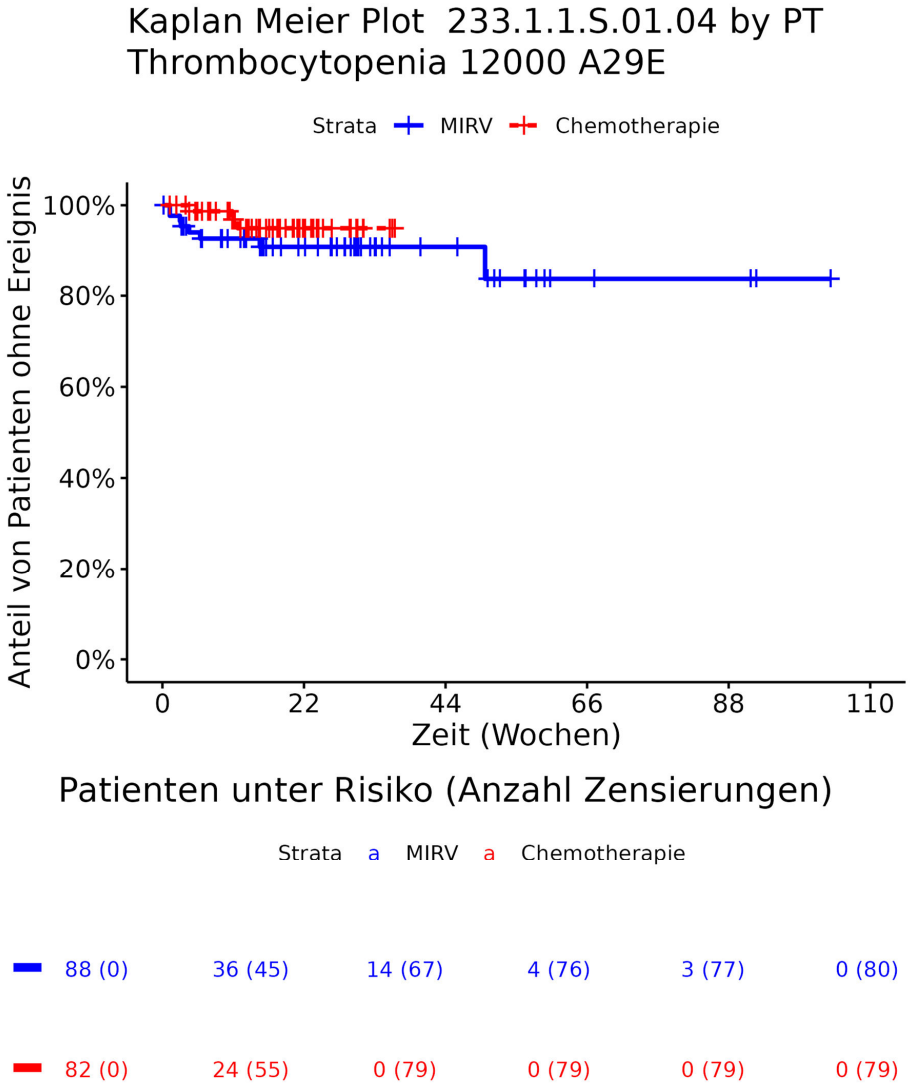
3.87.32. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



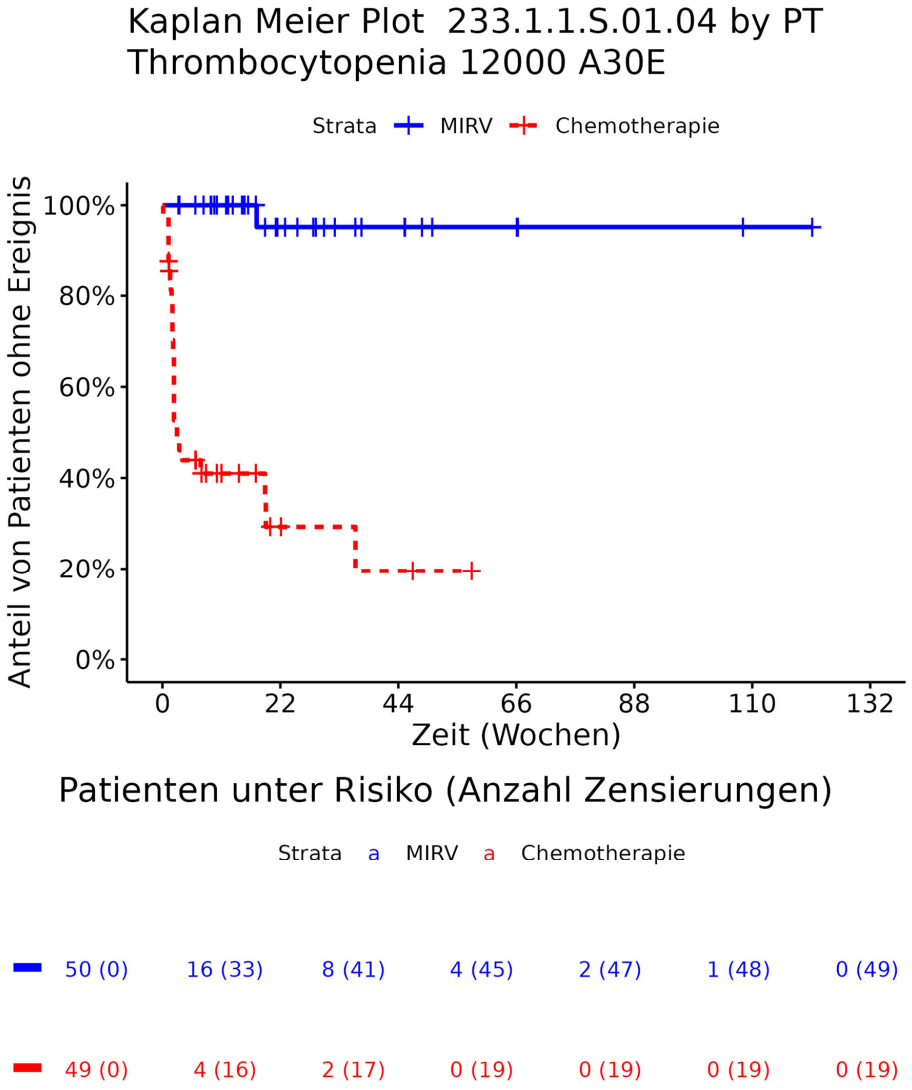
3.87.33. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



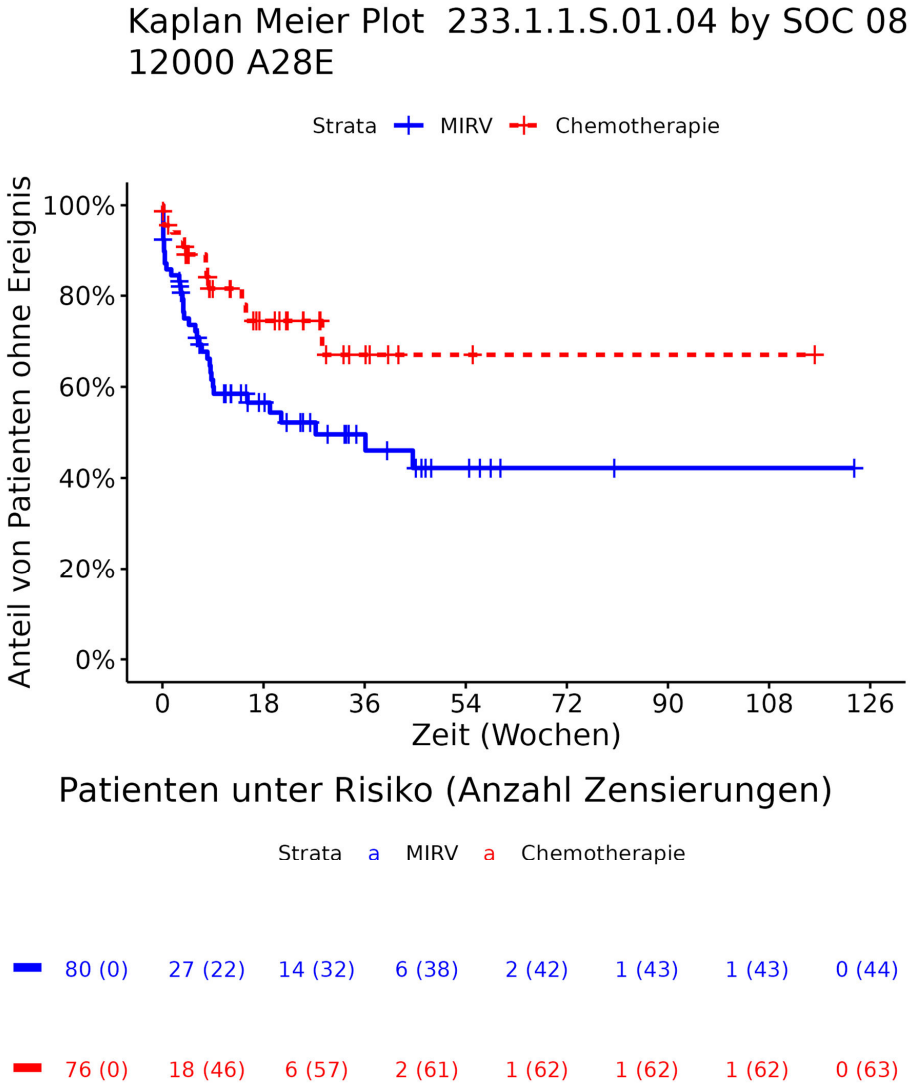
3.87.34. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



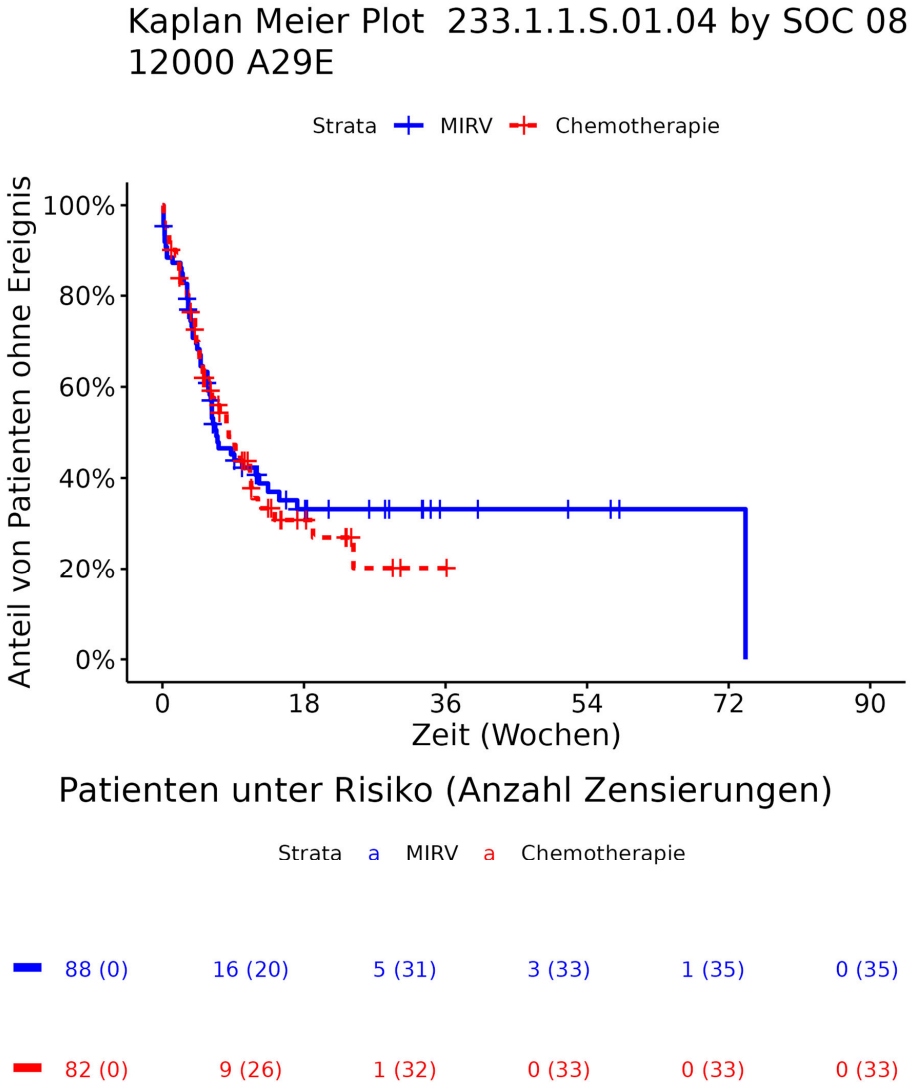
3.87.35. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



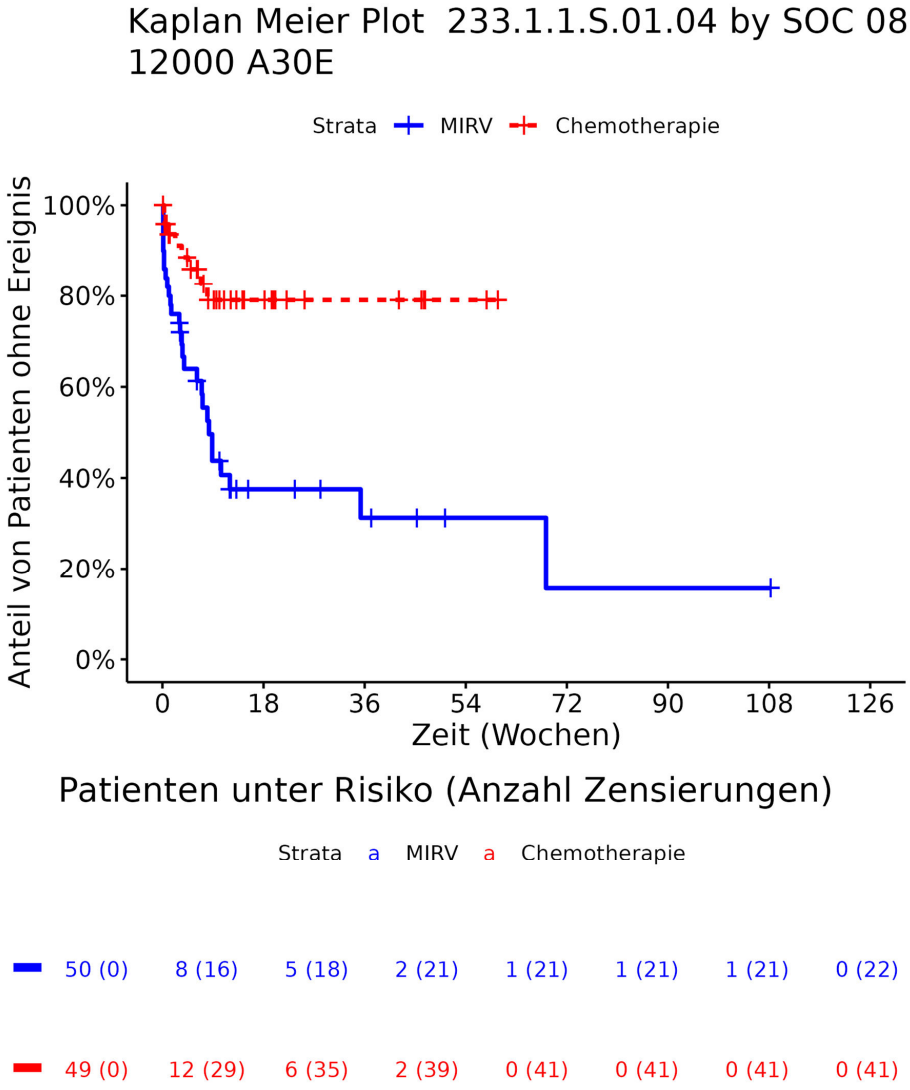
3.87.36. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



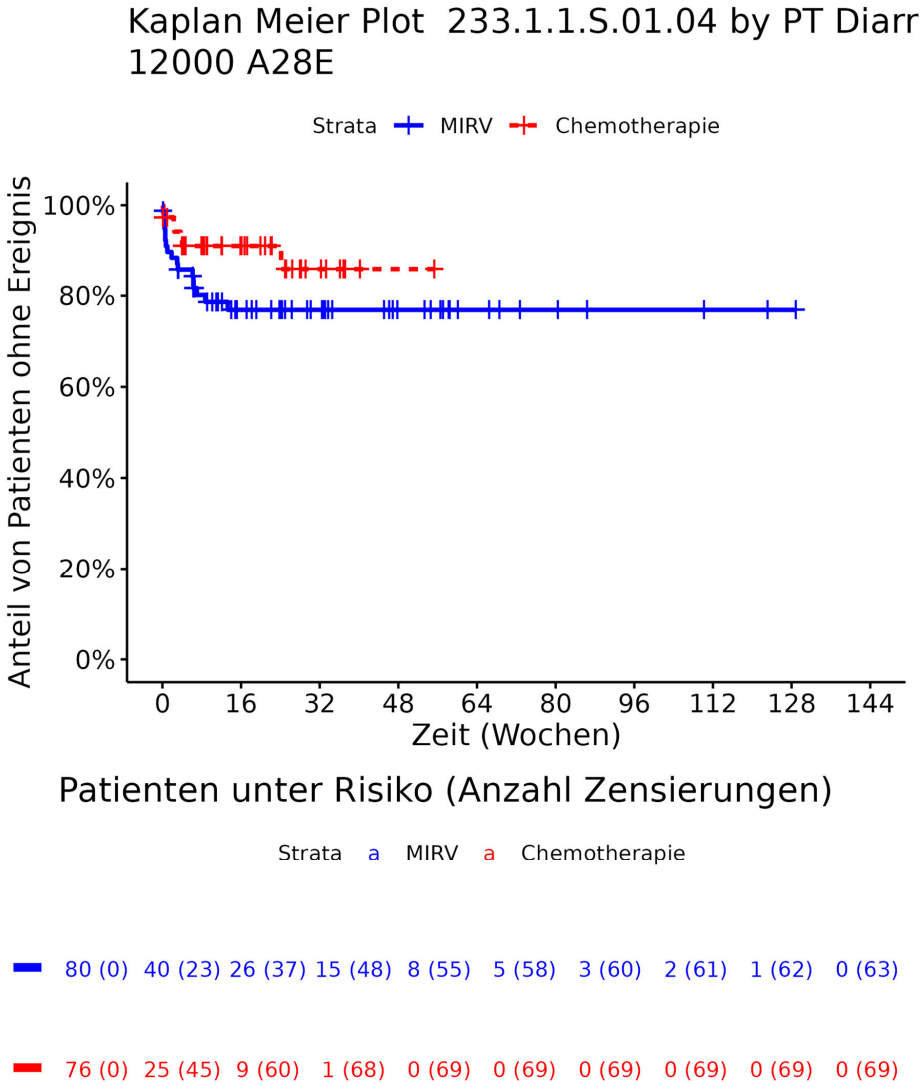
3.87.37. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



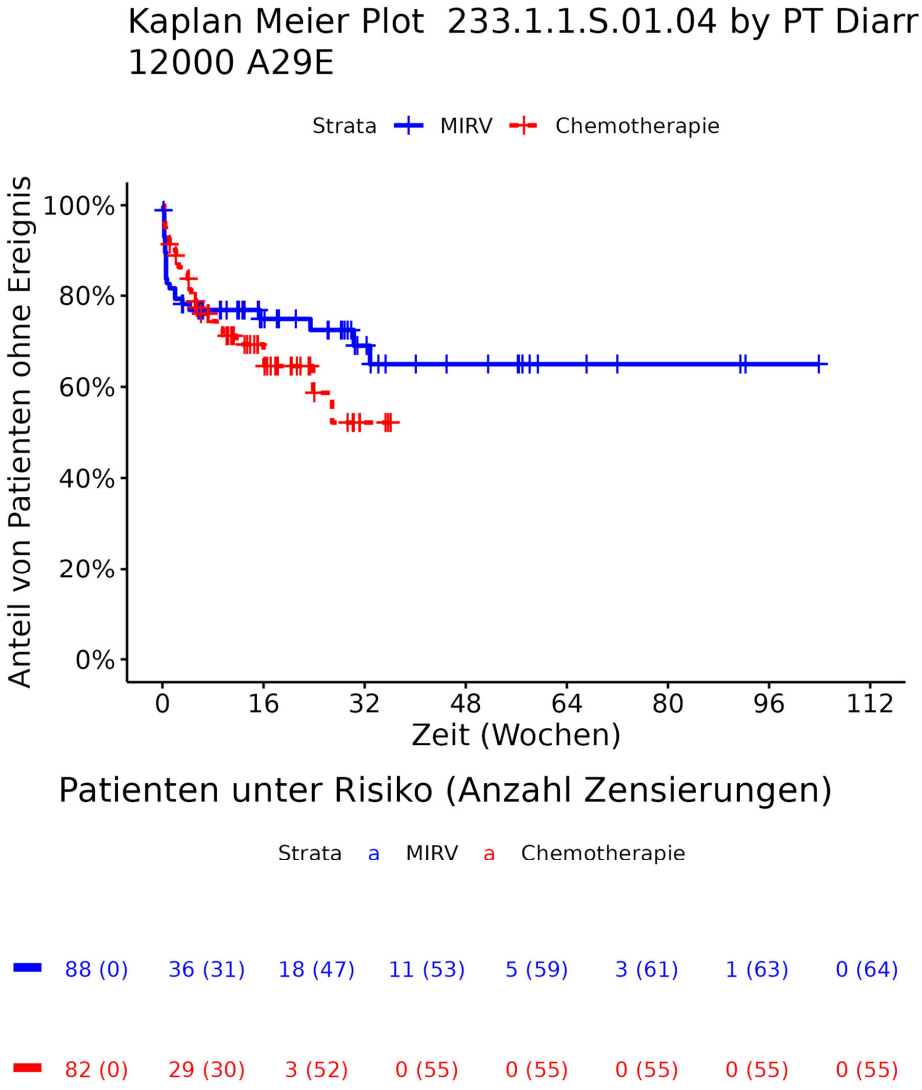
3.87.38. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



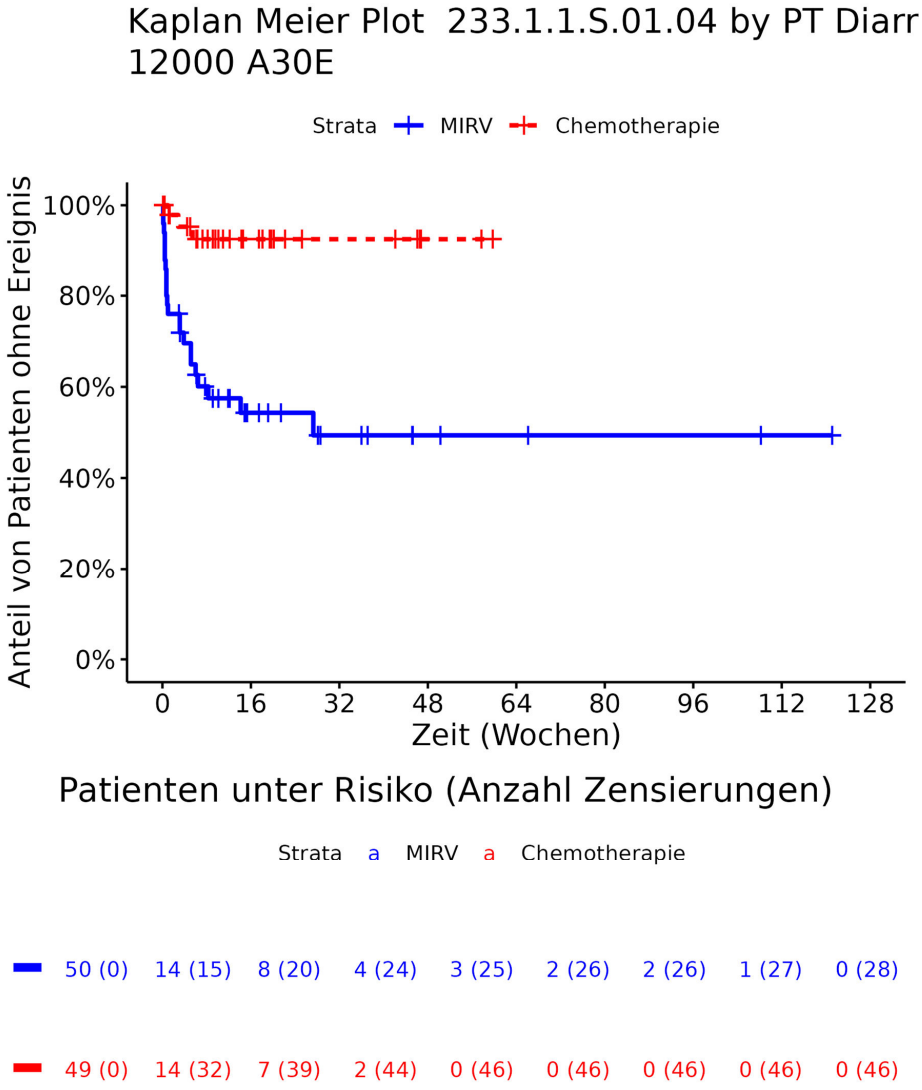
3.87.39. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Diarrhö : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



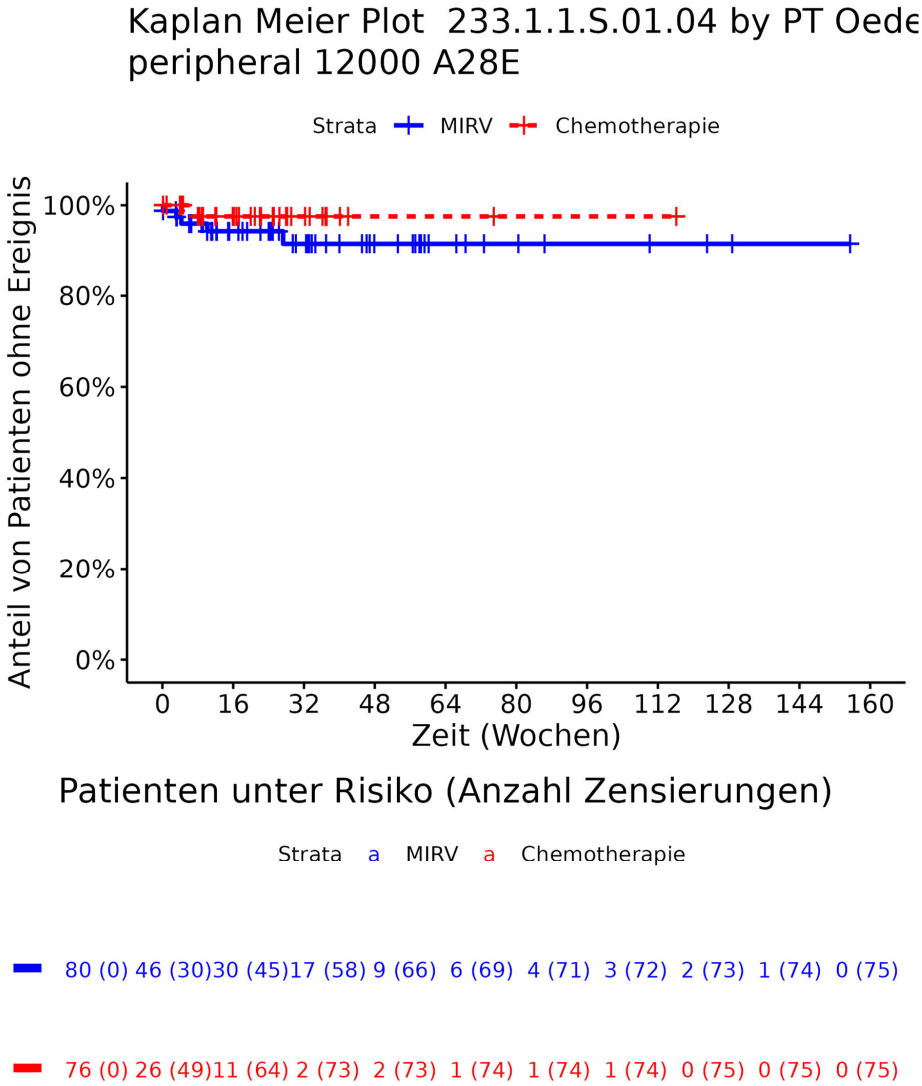
3.87.40. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Diarrhö : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



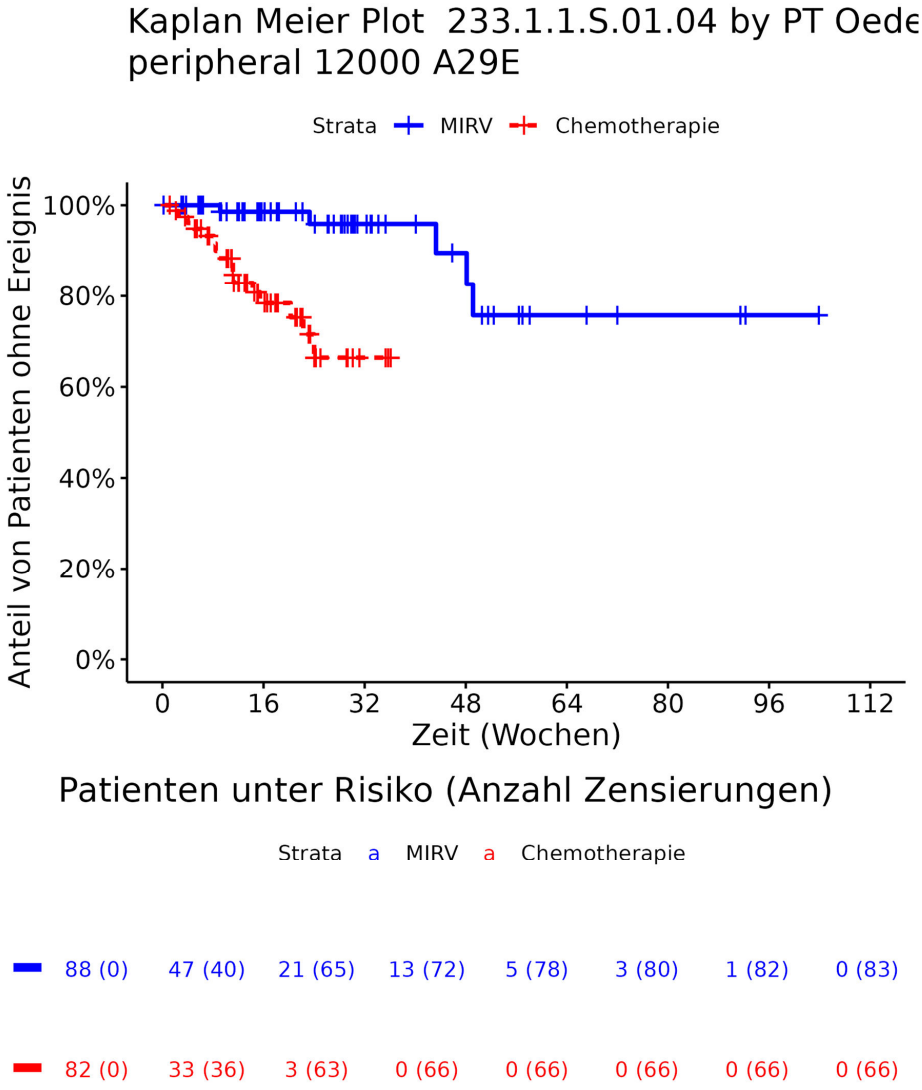
3.87.41. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Diarrhö : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



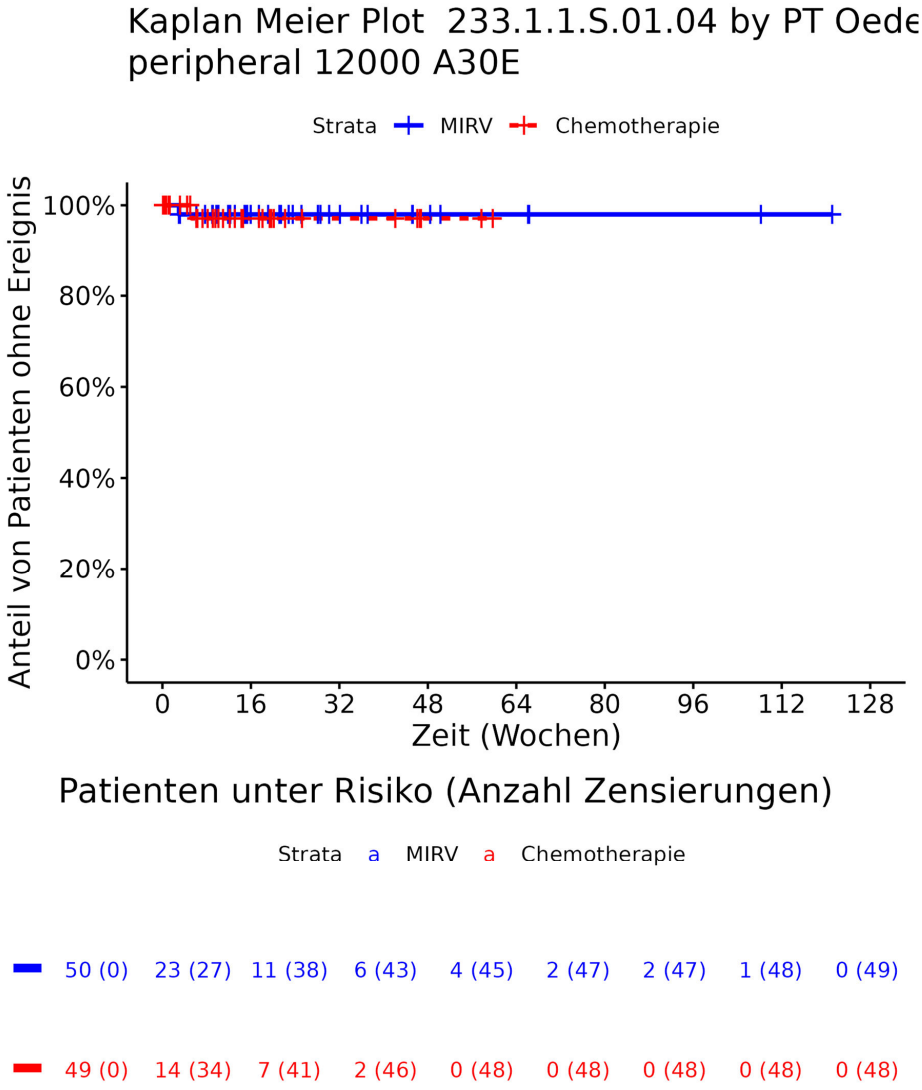
3.87.42. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Ödem peripher : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



3.87.43. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Ödem peripher : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



3.87.44. 233.1.1.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Ödem peripher : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



Anhang 4-I1.2: Schwere unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-I1.2.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT: Analyse

1. 233.1.1.S.04.02 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1. 233.1.1.S.04.02 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			
N	218	207	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**12 (6 %)**	**13 (6 %)**	**0,88 [0,412; 1,895] 0,7500**	**0,88 [0,389; 1,972] 0,7496**	**-0,01 [-0,052; 0,037] 0,7498**
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)	**34 (16 %)**	**0 (0 %)**	**9,22 [3,339; 25,445] < 0,0001**	**10,90 [3,814; 31,153] < 0,0001**	**0,16 [0,109; 0,206] < 0,0001**

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Katarakt (PT)	11 (5 %)	0 (0 %)	3,65 [1,230; 10,826] 0,0197	3,84 [1,254; 11,769] 0,0184	0,05 [0,022; 0,080] 0,0006
Keratopathie (PT)	21 (10 %)	0 (0 %)	6,06 [2,143; 17,158] 0,0007	6,73 [2,296; 19,720] 0,0005	0,10 [0,058; 0,136] < 0,0001
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)	**11 (5 %)**	**8 (4 %)**	**1,34 [0,558; 3,241] 0,5094**	**1,35 [0,545; 3,365] 0,5135**	**0,01 [-0,027; 0,054] 0,5115**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (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 Verabreichungsort (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
Untersuchungen (SOC)	**6 (3 %)**	**17 (8 %)**	**0,35 [0,142; 0,850] 0,0205**	**0,32 [0,122; 0,833] 0,0196**	**-0,05 [-0,096; -0,010] 0,0153**
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 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.2.2: Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse

2. 233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE

2.1. 233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	
Zeit bis zum ersten schweren UE			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	0,54 [0,410; 0,723] < 0,0001
Ereignisse (%)	97 (44 %)	113 (55 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,57 [21,143; 47,714]	14,14 [9,714; 17,714]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

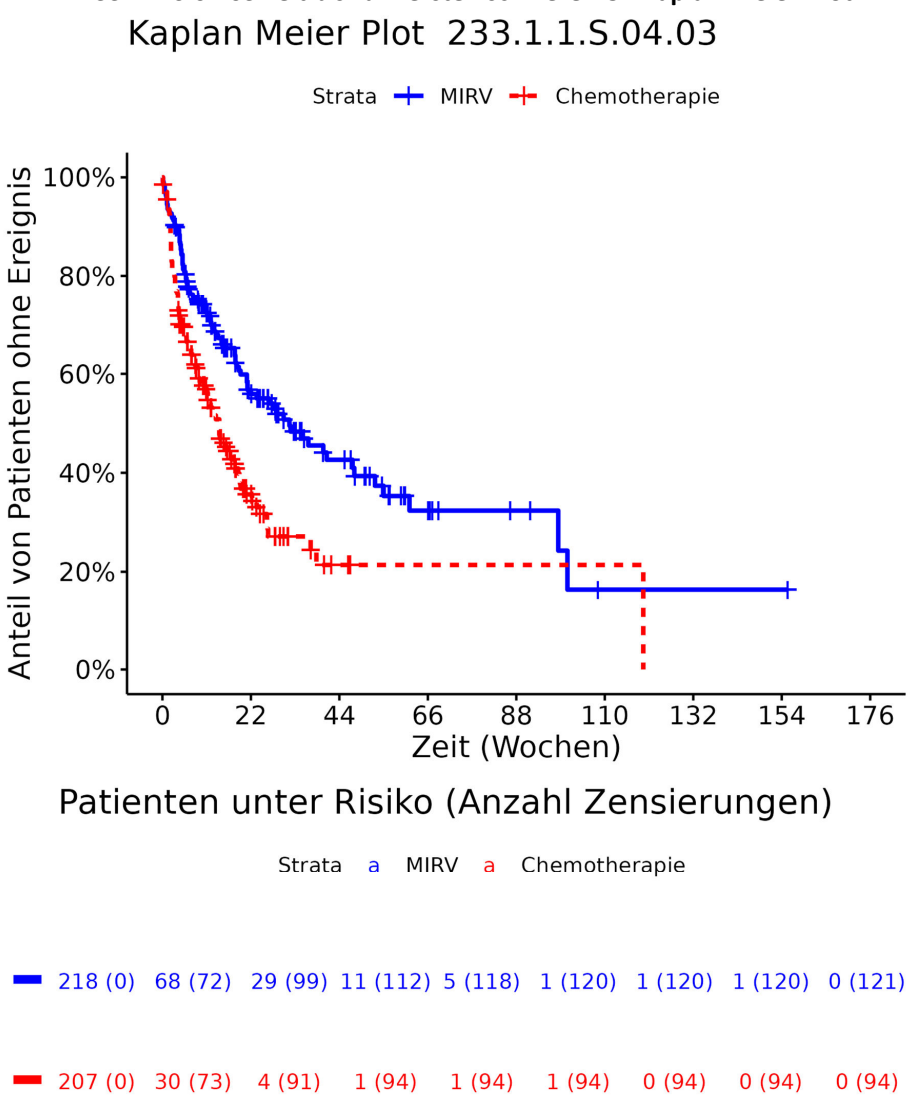
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.2.3: Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schweren UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,5646
Region	0,6773
Stadium bei der Diagnose	0,3189
BRCA Status	0,5748
Baseline ECOG PS	0,6463
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4864
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,5198
Letztes Platin-freies Intervall	0,3602
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,5427
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Alter			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	49 (43 %)	62 (52 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,57 [19,429; 98,429]	16,00 [10,857; 22,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,407; 0,870] 0,0071	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	48 (47 %)	51 (58 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,86 [18,000; 47,714]	11,29 [7,143; 14,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,327; 0,746] 0,0008	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.5.233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Region			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	28 (43 %)	31 (61 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	26,43 [13,857; NA]	11,29 [4,286; 23,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,287; 0,821] 0,0070	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	69 (45 %)	82 (53 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,86 [21,143; 55,000]	14,29 [9,714; 19,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,402; 0,774] 0,0005	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.6.233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	66 (47 %)	78 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	28,29 [19,000; 47,714]	14,14 [11,286; 18,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,55 [0,389; 0,770] 0,0005	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	31 (43 %)	34 (57 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,57 [18,000; NA]	9,71 [5,857; 19,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,331; 0,897] 0,0172	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.7.233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
BRCA Status			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	10 (37 %)	19 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [6,857; NA]	9,71 [3,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,220; 1,034] 0,0538	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	87 (46 %)	94 (55 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,57 [21,143; 47,286]	14,14 [10,857; 18,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,416; 0,754] 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.8.233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Baseline ECOG PS			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	52 (41 %)	51 (45 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	40,86 [27,429; 98,429]	17,71 [14,143; 26,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,351; 0,795] 0,0022	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	45 (50 %)	59 (65 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	19,43 [12,000; 31,571]	8,00 [4,000; 14,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,398; 0,872] 0,0077	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.9. 233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	14 (45 %)	11 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	36,29 [23,429; NA]	36,86 [16,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,302; 1,532] 0,3562	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	39 (44 %)	48 (58 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [13,857; NA]	9,71 [5,857; 17,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,321; 0,760] 0,0013	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	44 (45 %)	54 (57 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,43 [15,286; 61,429]	13,14 [8,286; 18,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,373; 0,852] 0,0062	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.10. 233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	66 (49 %)	76 (58 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	22,00 [14,714; 31,857]	11,57 [8,000; 16,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,428; 0,841] 0,0029	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	31 (37 %)	37 (49 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,86 [31,571; NA]	19,43 [11,286; 26,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,272; 0,740] 0,0016	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.11. 233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	37 (45 %)	55 (60 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	21,00 [12,000; NA]	9,00 [6,000; 13,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,370; 0,858] 0,0069	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	60 (44 %)	58 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	34,71 [22,000; 47,714]	17,14 [13,143; 23,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,372; 0,789] 0,0015	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.12. 233.1.1.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	34 (42 %)	32 (42 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	40,86 [23,429; 100,714]	19,43 [11,286; 36,857]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,355; 0,956] 0,0337	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	44 (50 %)	52 (63 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	19,00 [14,714; 34,714]	13,14 [8,000; 17,714]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,387; 0,888] 0,0113	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	19 (38 %)	29 (59 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	47,29 [13,286; NA]	5,57 [3,143; 21,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,224; 0,749] 0,0030	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.2.4: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Analyse

3. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1. 233.1.1.S.04.04 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)	**12 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**0,65 [0,292; 1,443] 0,2895**
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)	**34 (16 %) 100,71 [98,429; NA] (Wochen)**	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] < 0,0001**

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**218**	**207**	
Katarakt (PT)	11 (5 %) 131,86 [98,429; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,0842
Keratopathie (PT)	21 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,0004
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**11 (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)	**6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**17 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**0,22 [0,081; 0,608] 0,0012**
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,0009

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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

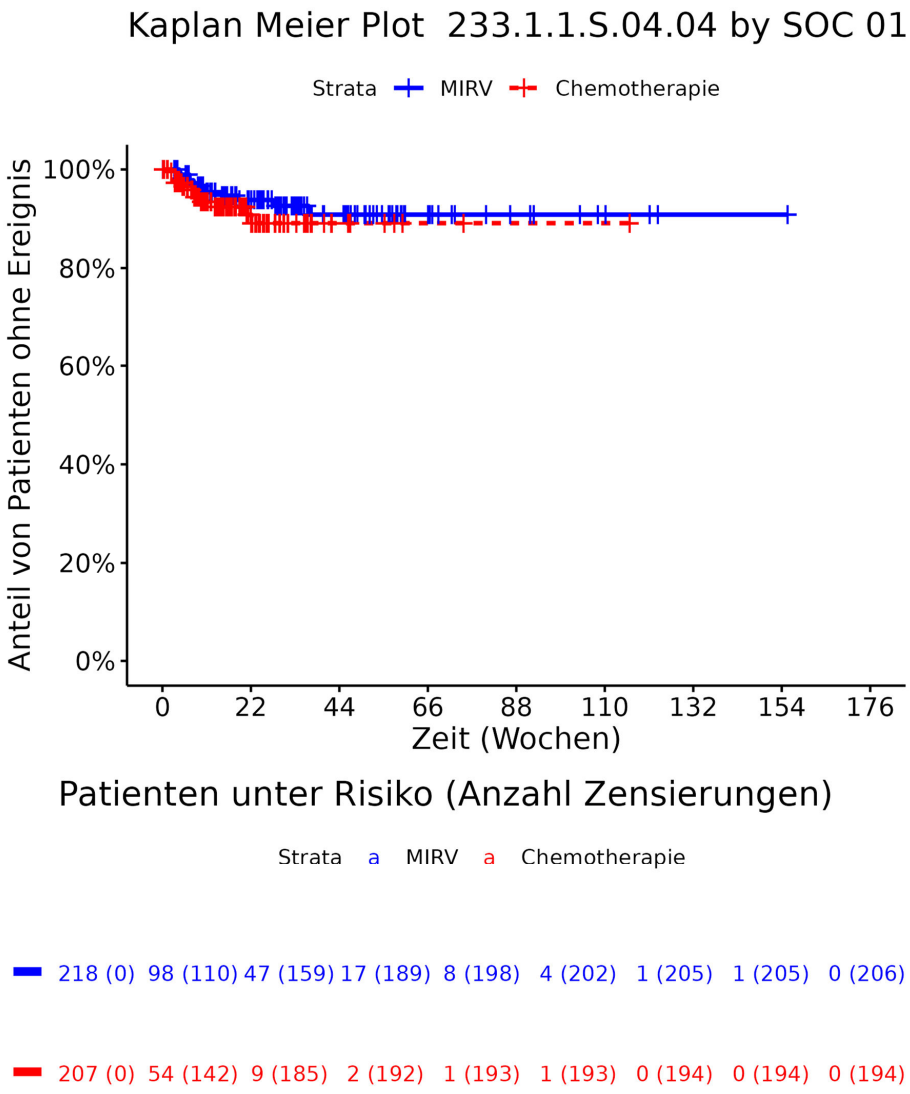
MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	

basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

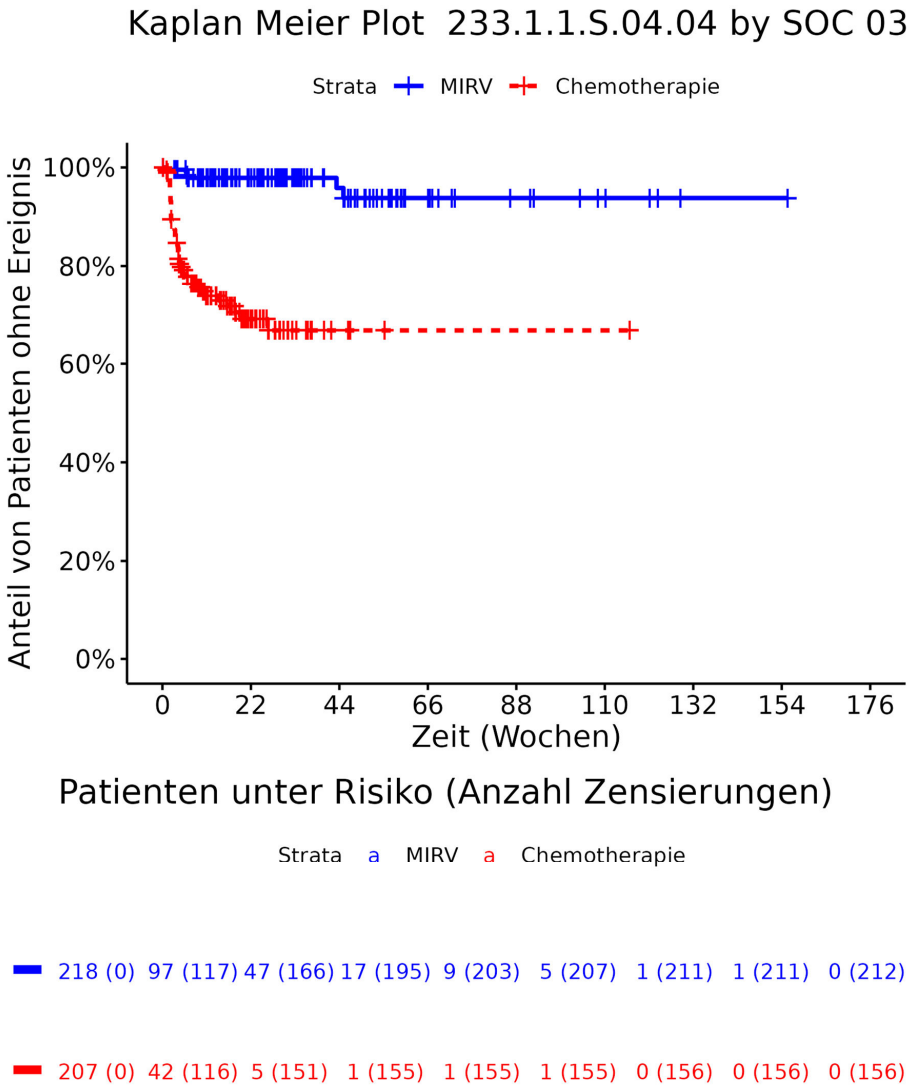
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

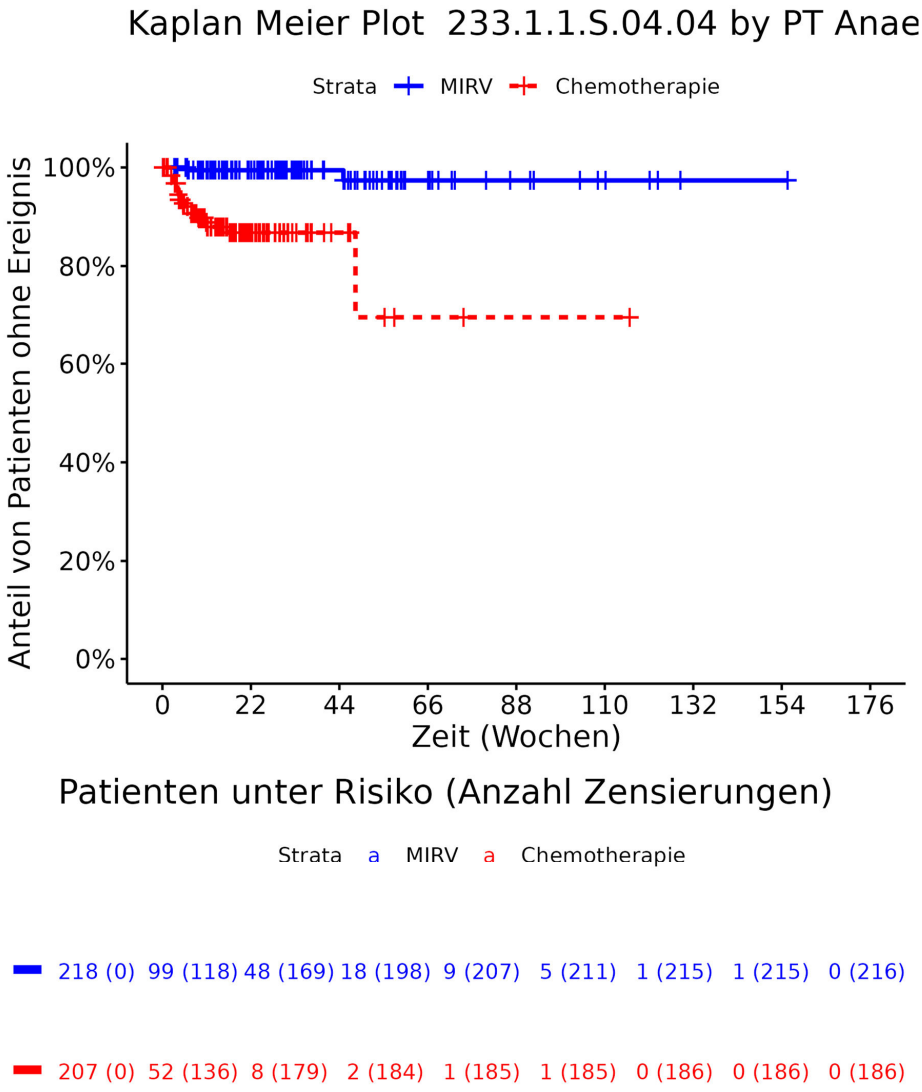
3.2. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



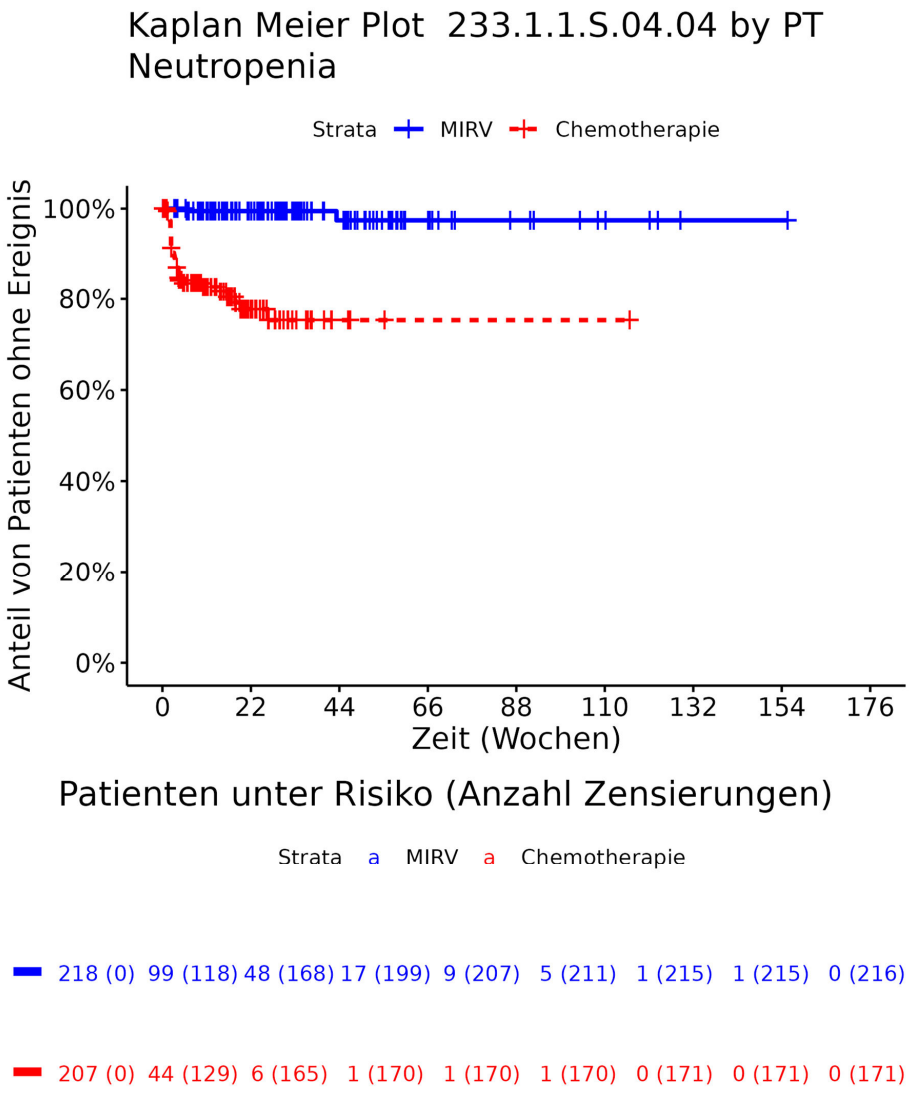
3.3. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



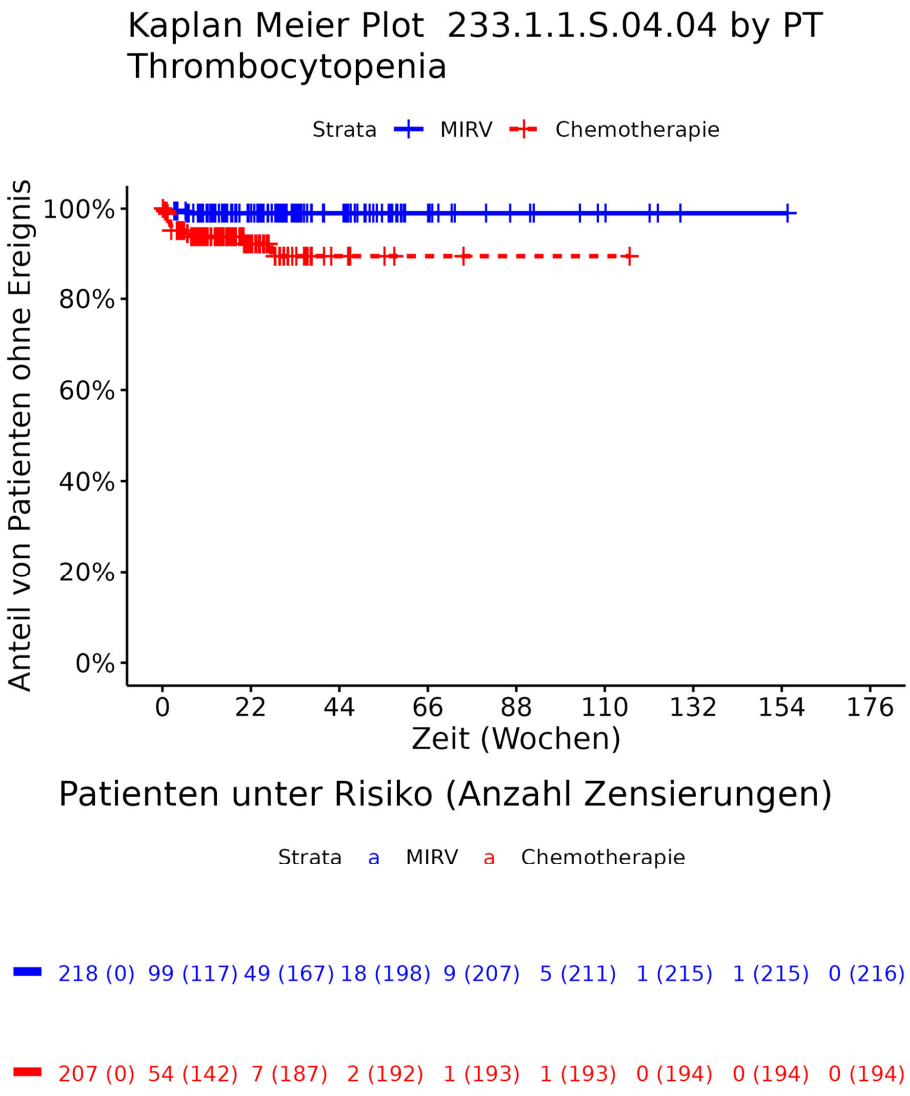
3.4. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot



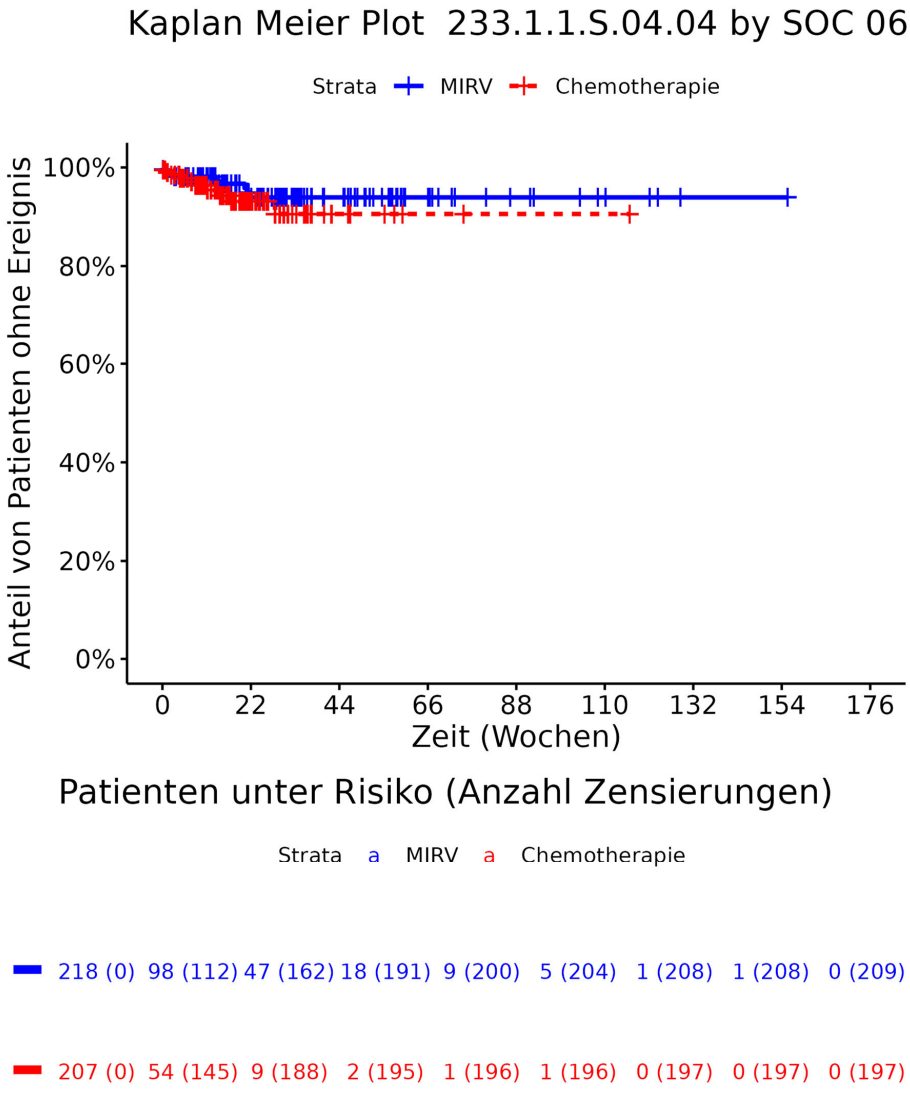
3.5. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot



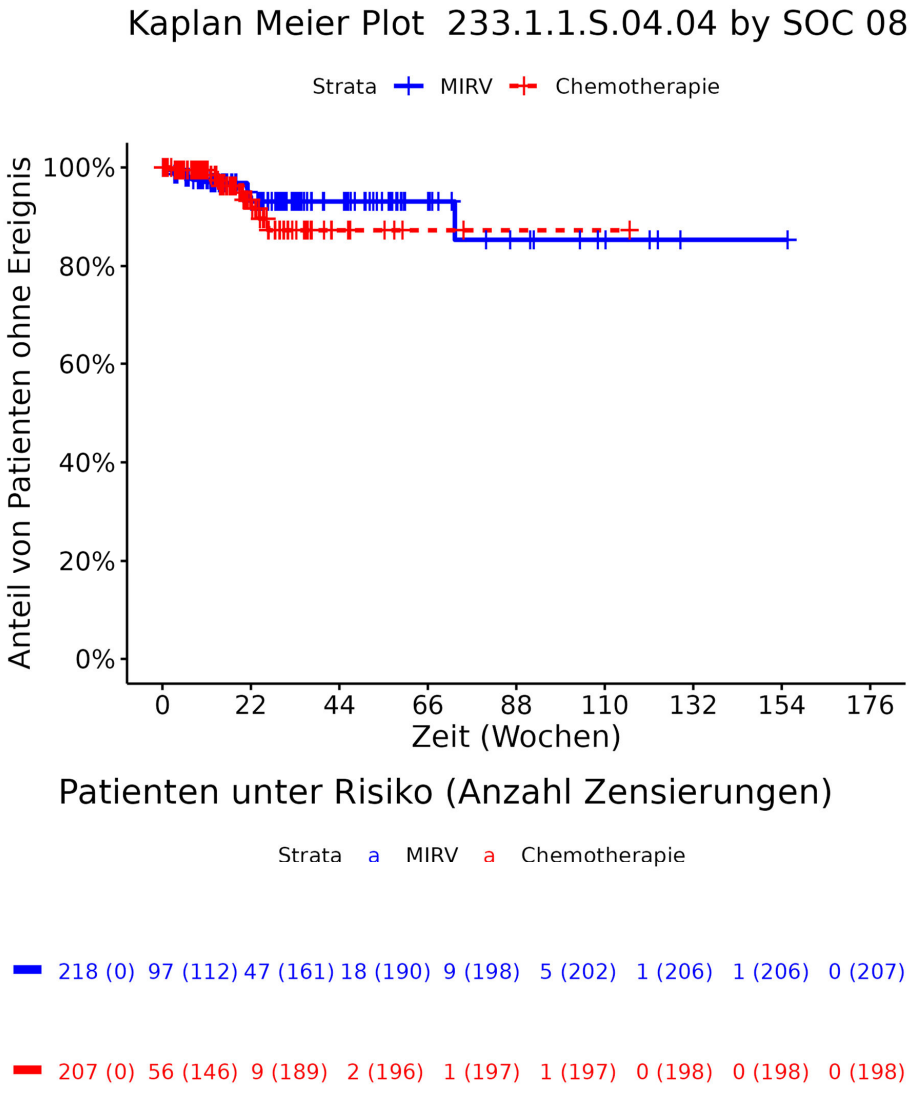
3.6. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie: Kaplan-Meier-Plot



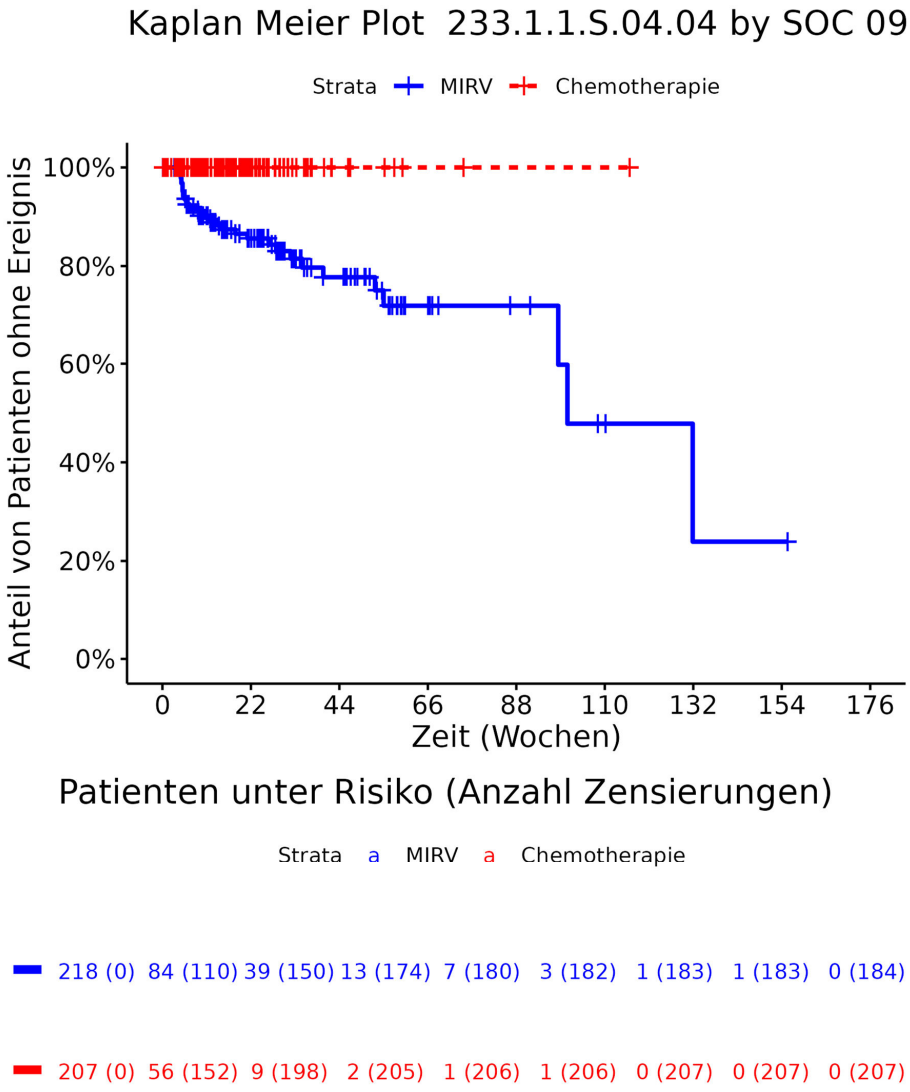
3.7. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



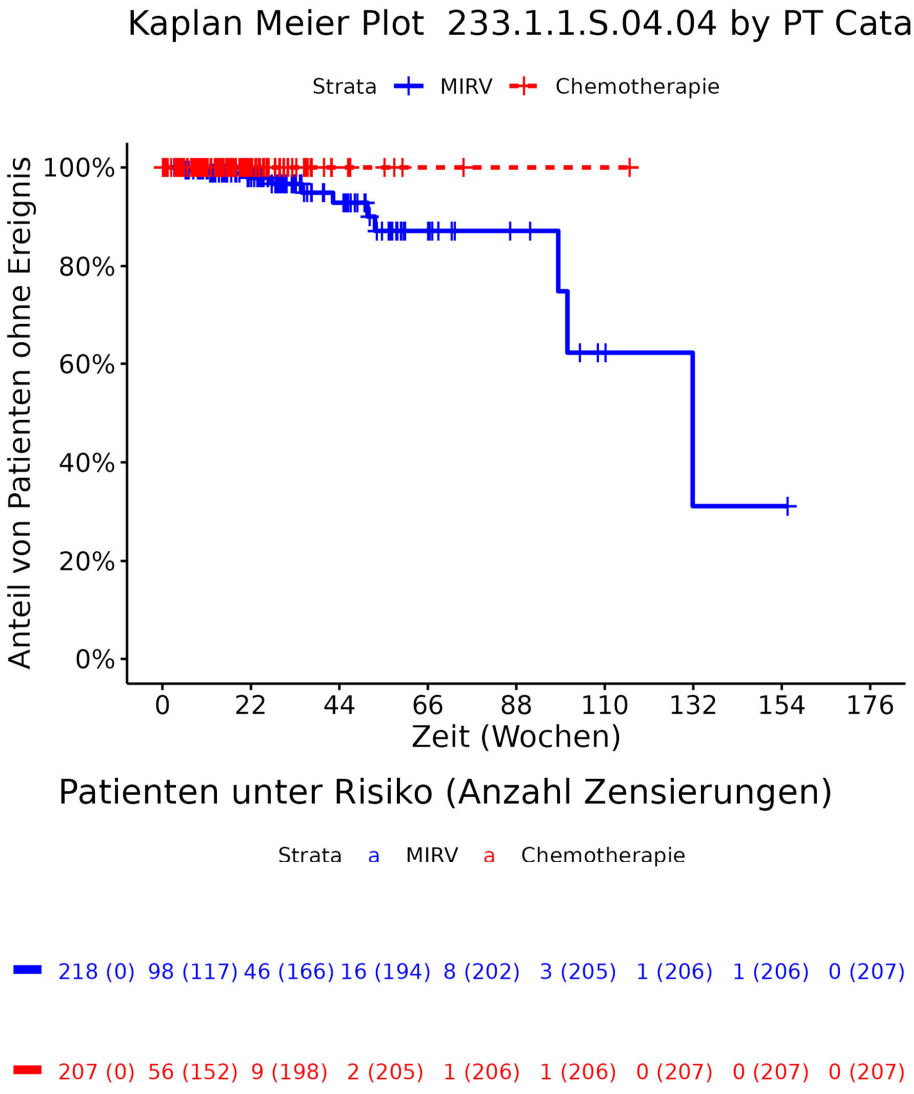
3.8. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



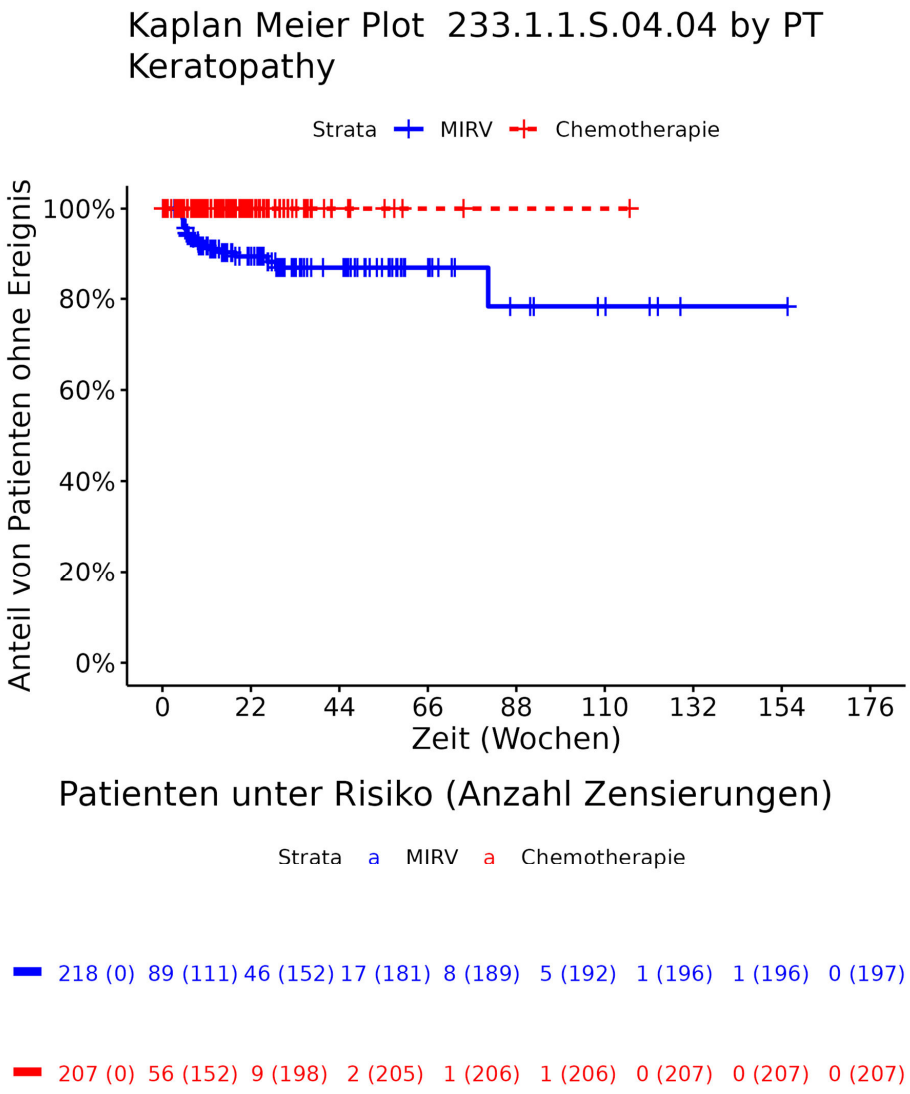
3.9. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



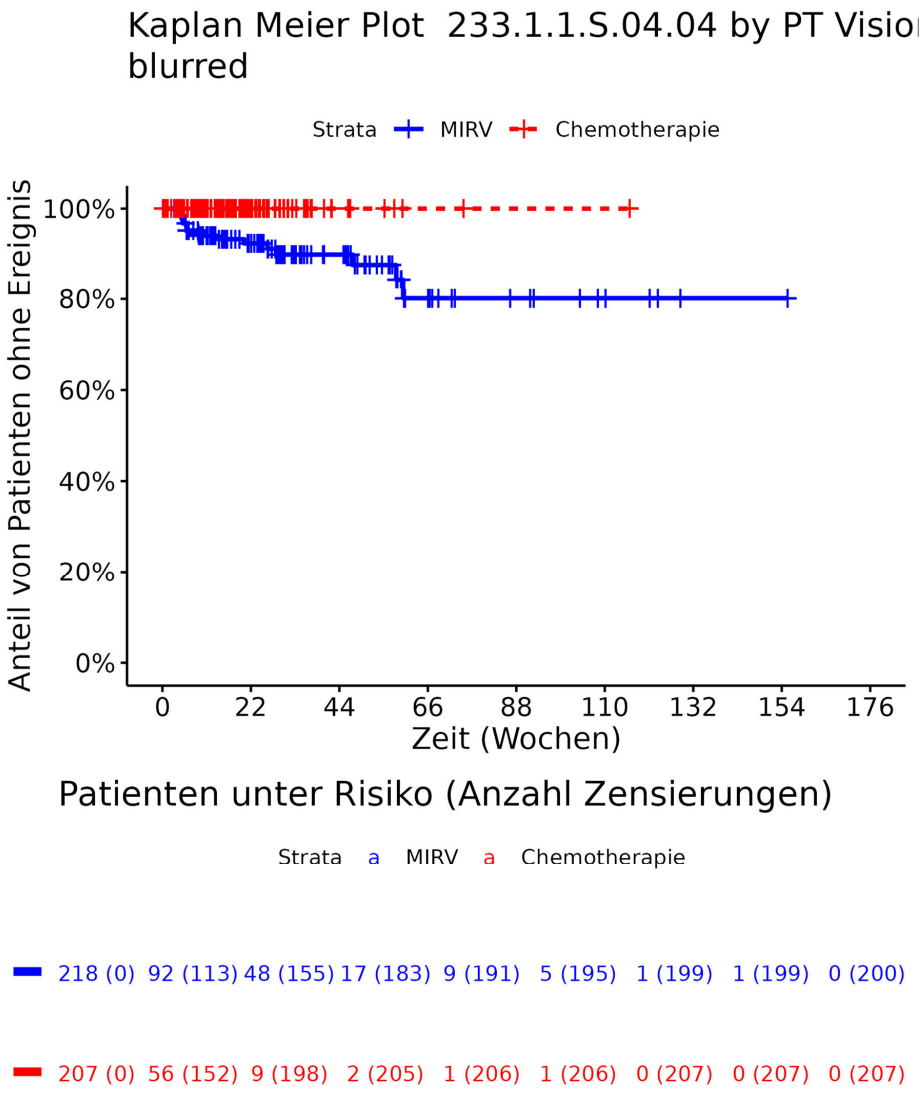
3.10. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot



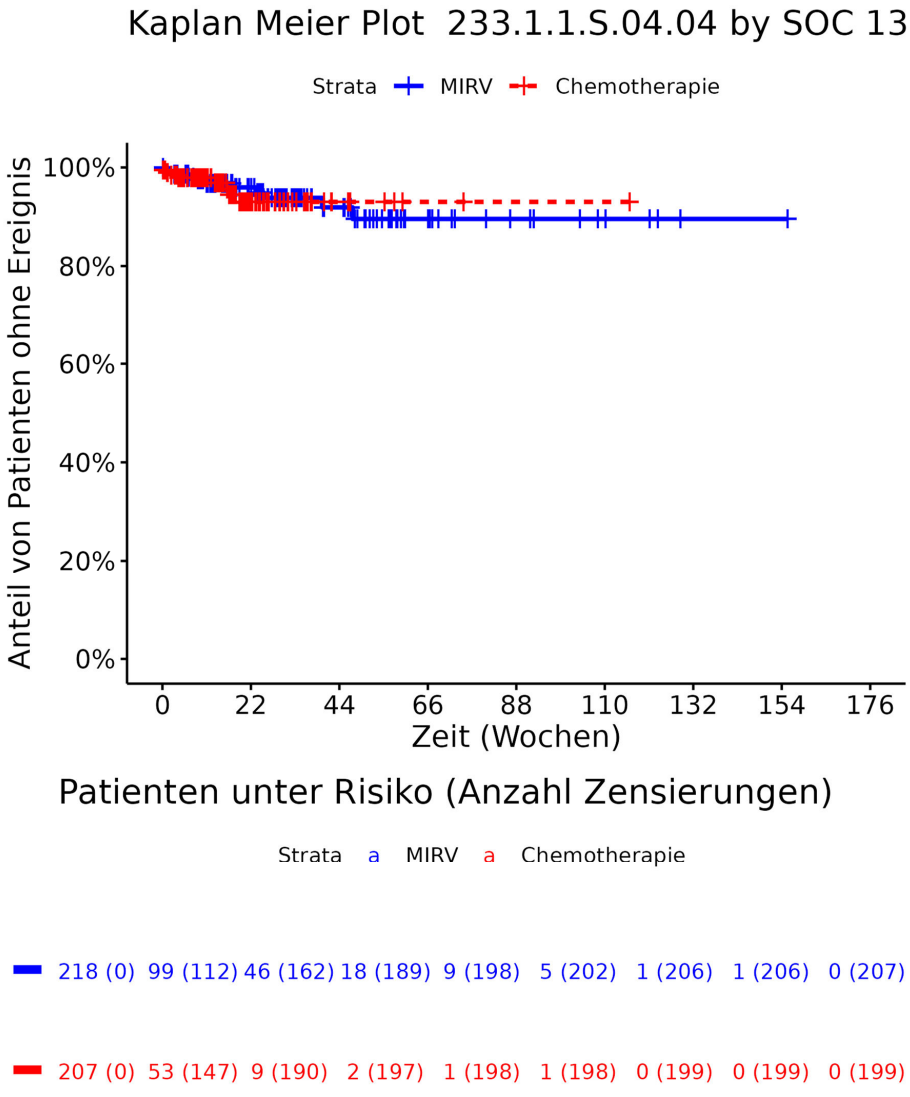
3.11. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratopathie: Kaplan-Meier-Plot



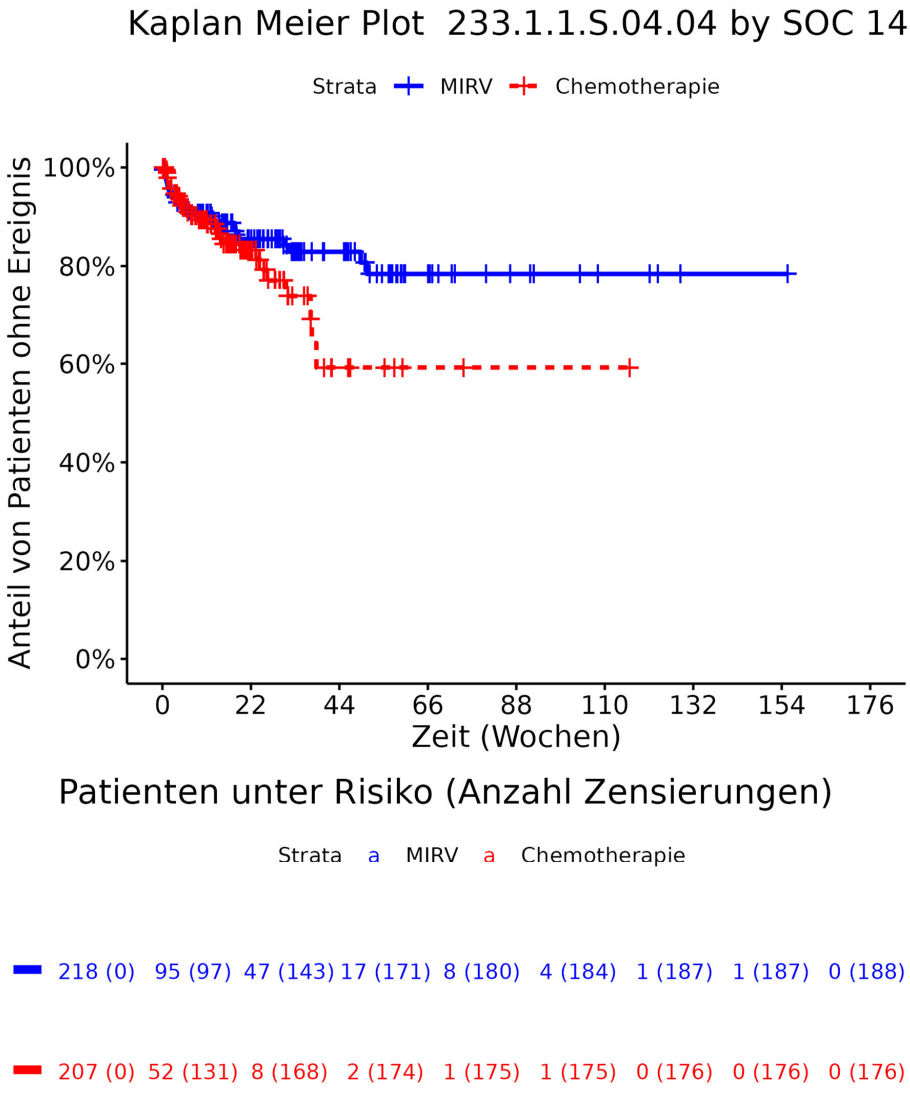
3.12. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen: Kaplan-Meier-Plot



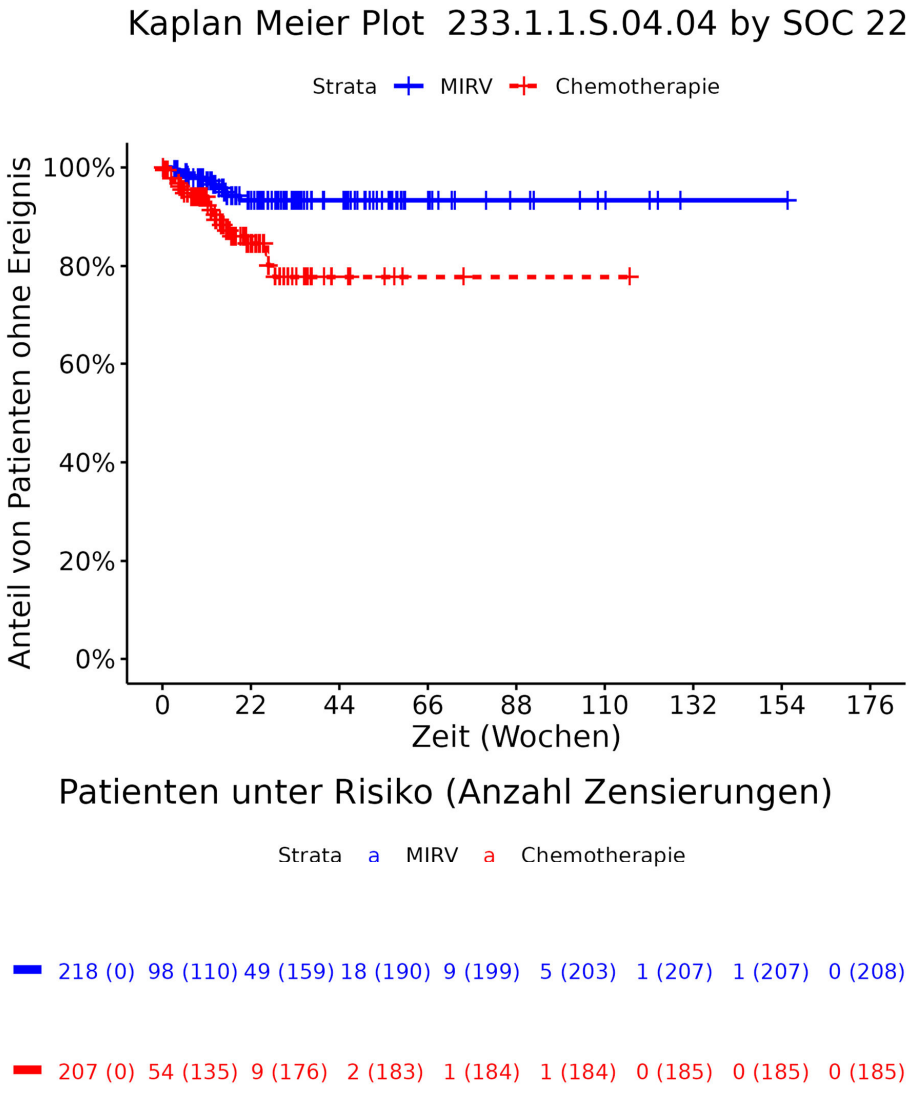
3.13. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



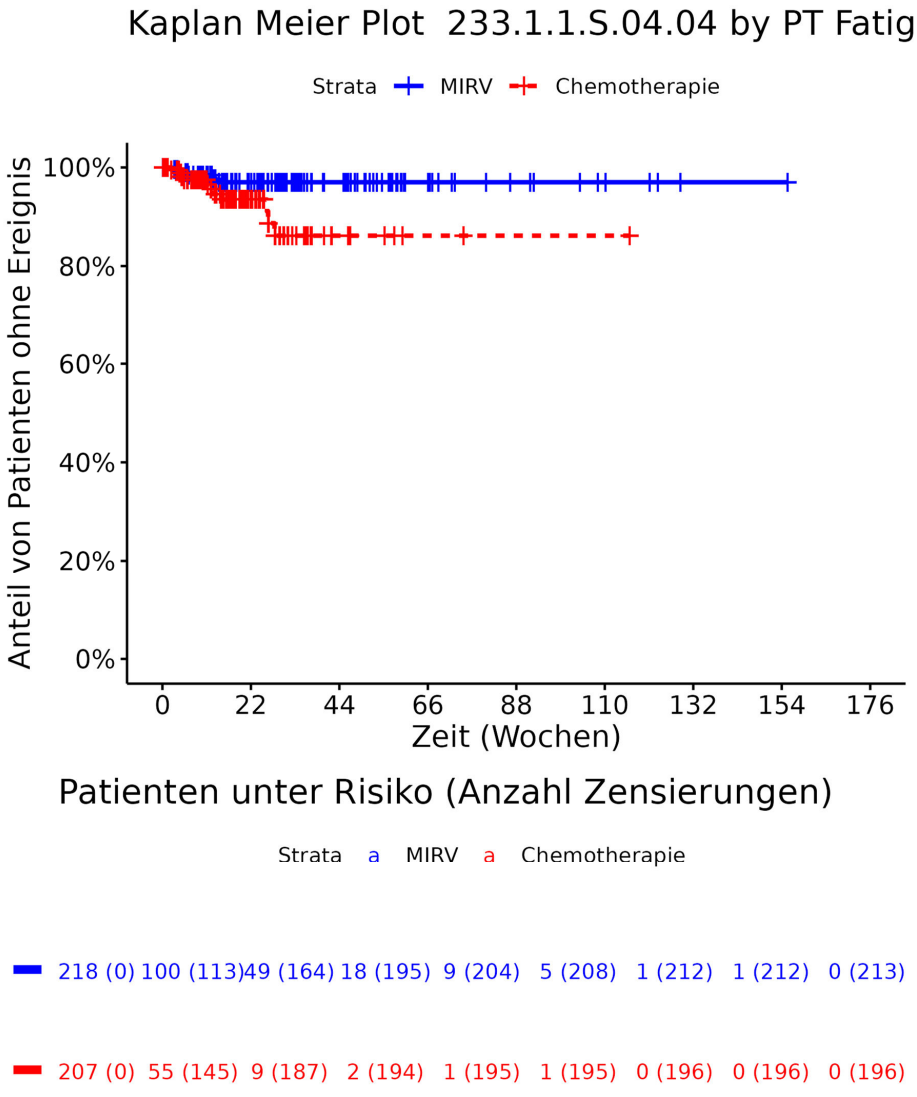
3.14. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



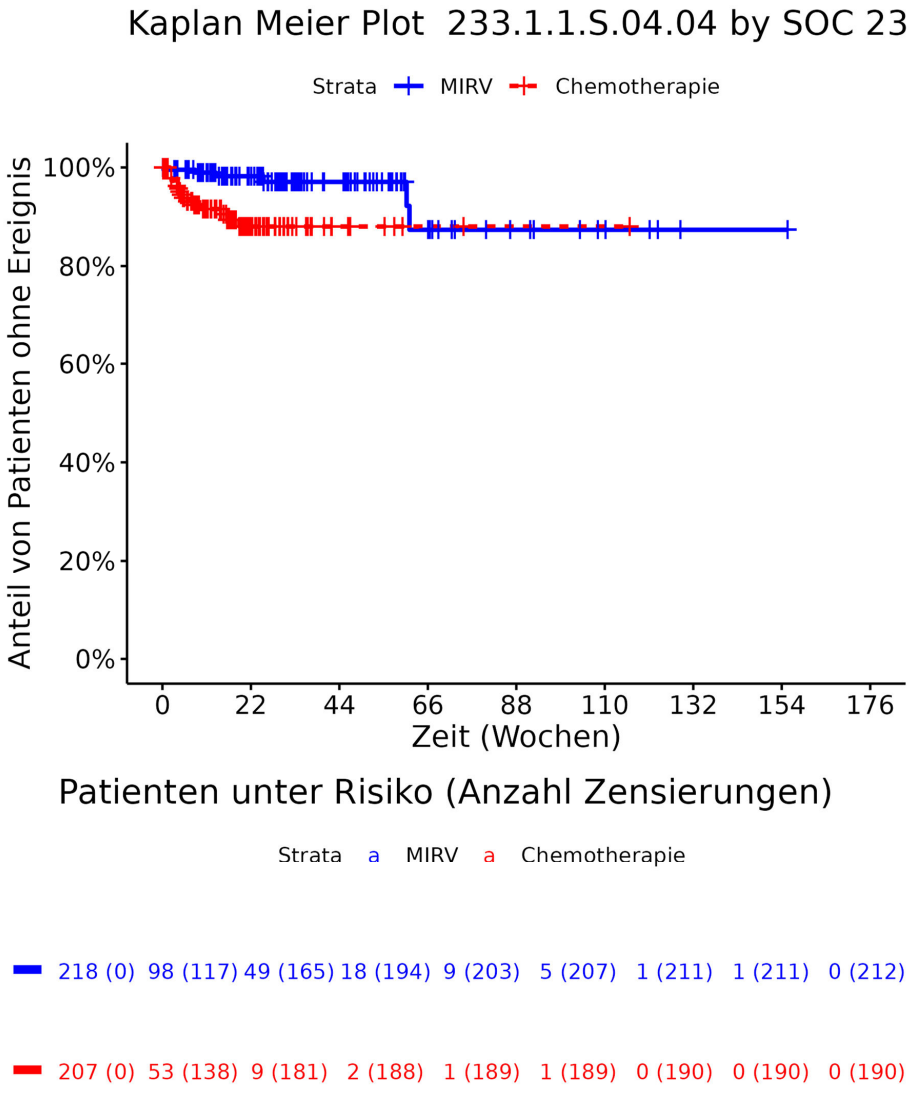
3.15. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



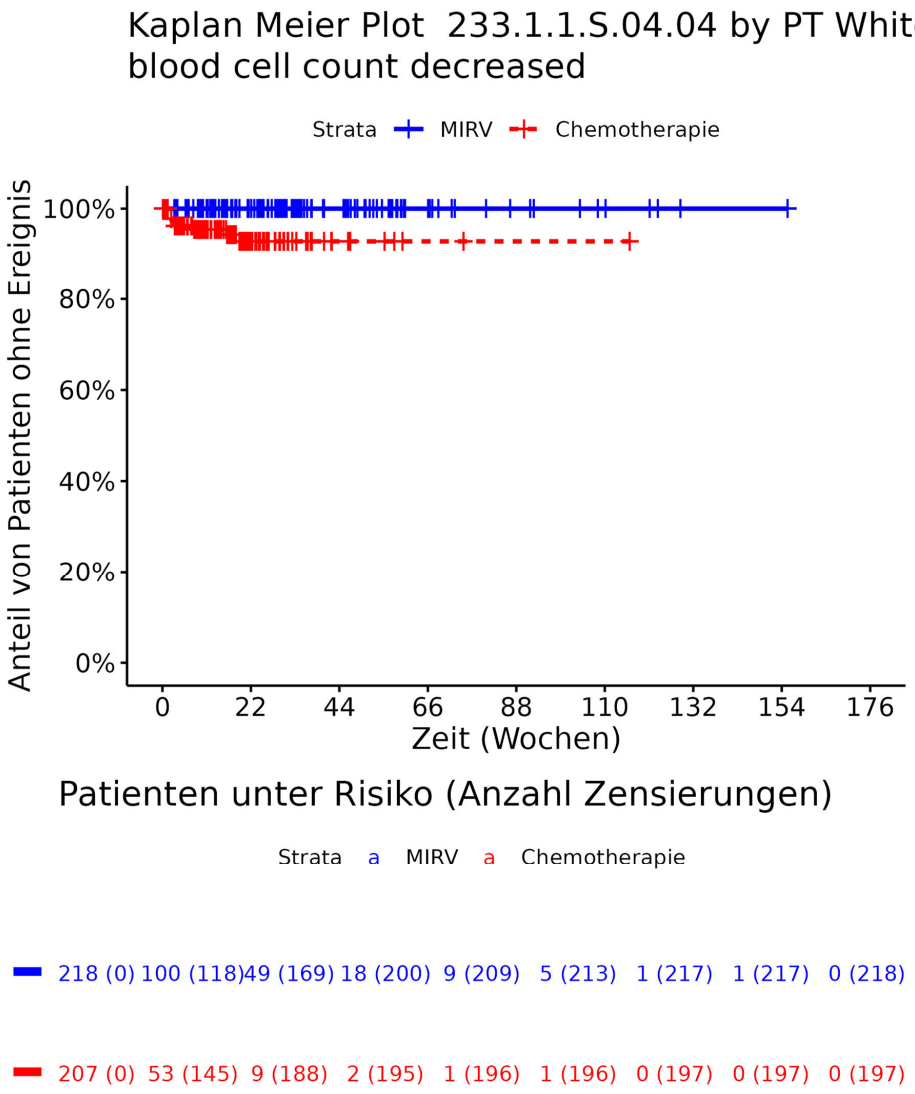
3.16. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung: Kaplan-Meier-Plot



3.17. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



3.18. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Leukozytenzahl erniedrigt: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.2.5: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse

3.19. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,6007
Region	0,7443
Stadium bei der Diagnose	0,7951
BRCA Status	0,3058
Baseline ECOG PS	0,6229
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,7144
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1857
Letztes Platin-freies Intervall	0,1808
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,1939
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Anämie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,4889
Region	0,7933
Stadium bei der Diagnose	0,4063
BRCA Status	0,4882
Baseline ECOG PS	0,9271
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5055
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,4392
Letztes Platin-freies Intervall	0,1990
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,4355
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Neutropenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,7046
Region	0,7633
Stadium bei der Diagnose	0,9983
BRCA Status	0,3421
Baseline ECOG PS	0,1354
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3445
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1189
Letztes Platin-freies Intervall	0,0830
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,1972
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Thrombozytopenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	0,0455
BRCA Status	0,3346
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2673
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0020
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Augenerkrankungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	1,0000
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	1,0000
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9999
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Keratopathie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	1,0000
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	1,0000
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9999
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Sehen verschwommen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	1,0000
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	1,0000
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,6233
Region	0,4468
Stadium bei der Diagnose	0,5277
BRCA Status	0,0236
Baseline ECOG PS	0,2578
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,5250
Letztes Platin-freies Intervall	0,0585
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,3522
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Ermüdung: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Untersuchungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,4298
Region	0,7658
Stadium bei der Diagnose	0,9293
BRCA Status	0,9594
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6826
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0332
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Leukozytenzahl erniedrigt: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

3.20. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Alter			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	25 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,024; 0,281] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	26 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,022; 0,244] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	9 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	48,00 [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,449] 0,0004	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	12 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,468] 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	16 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,358] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	20 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,03 [0,004; 0,235] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	17 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [52,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0029	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0008	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	8 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0330	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
< 65 Jahre	N	115	119

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	10 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0059	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	8 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0477	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	11 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,060; 0,777] 0,0088	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	7 (7 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,146; 0,980] 0,0419	
Untersuchungen (SOC)			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	7 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,068; 1,168] 0,0637	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,044; 0,657] 0,0041	

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
Analysepopulation: Safety *Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024* *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.*		

3.21. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Region			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	17 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,000; NA]	NA [7,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,011; 0,240] < 0,0001	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	34 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,033; 0,263] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	8 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,009; 0,583] 0,0012	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	13 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,488] 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	11 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,399] 0,0001	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	25 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,03 [0,004; 0,235] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	11 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [34,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0072	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	23 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [100,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	6 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0401	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	15 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0011	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
USA	N	65	51

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	6 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0511	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	12 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0064	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	3 (5 %)	7 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [26,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,070; 1,046] 0,0452	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	7 (5 %)	15 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,142; 0,861] 0,0171	
Untersuchungen (SOC)			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	3 (5 %)	6 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,087; 1,398] 0,1228	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	11 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,032; 0,561] 0,0016	

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
Analysepopulation: Safety *Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024* *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.*		

3.22. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Stadium bei der Diagnose			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	31 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,020; 0,228] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	19 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [10,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,026; 0,311] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	12 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,022; 0,476] 0,0004	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	8 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0009	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	22 (15 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,005; 0,275] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	14 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,005; 0,296] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	10 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0004	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	3 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,083; 2,980] 0,4386	
Augenerkrankungen (SOC)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	26 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [100,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	8 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0372	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	16 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0005	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	5 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0619	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	14 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0021	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	4 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1543	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	16 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,083; 0,624] 0,0016	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	5 (7 %)	6 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,162; 1,755] 0,3001	
Untersuchungen (SOC)			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	10 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,051; 0,780] 0,0098	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	7 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [60,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,058; 0,969] 0,0329	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.23. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
BRCA Status			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	10 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,039; 0,843] 0,0113	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	41 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,021; 0,170] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	3 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1086	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	18 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,015; 0,292] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	1 (4 %)	8 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [16,143; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,013; 0,831] 0,0063	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	28 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,02 [0,003; 0,174] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	1 (4 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,053; 6,484] 0,6567	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	11 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,009; 0,521] 0,0003	
Augenerkrankungen (SOC)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0901	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	31 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Positiv	N	27	35

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0956	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	18 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0004	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1711	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	16 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0019	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	6 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [12,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0081	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	10 (5 %)	16 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,195; 0,954] 0,0345	

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Untersuchungen (SOC)			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	1 (4 %)	5 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,022; 1,614] 0,0760	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	5 (3 %)	12 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,080; 0,719] 0,0065	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.24. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Baseline ECOG PS			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	25 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,030; 0,280] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	24 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,015; 0,266] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	8 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	48,00 [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,006; 0,530] 0,0010	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,500] 0,0002	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	18 (16 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,013; 0,277] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	18 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	23 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0004	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	11 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0039	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	13 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0026	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	8 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0148	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	11 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0083	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0407	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	13 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,066; 0,628] 0,0022	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	6 (7 %)	8 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,195; 1,629] 0,2863	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.25. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	2 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,009; 2,129] 0,1378	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	25 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,012; 0,225] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	24 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,028; 0,311] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,009; 4,414] 0,3193	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	10 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0006	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,524] 0,0005	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0806	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	19 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,015; 0,302] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	15 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	6 (19 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [52,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1195	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	10 (11 %)	0 (0 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0077	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	18 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0005	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,4101	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	9 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0105	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	11 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0043	
Untersuchungen (SOC)			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	3 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,021; 1,937] 0,1288	
2	N	89	83

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	4 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,075; 2,248] 0,2886	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [60,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,042; 0,660] 0,0045	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.26. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	34 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,038; 0,260] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	17 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,005; 0,295] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	19 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,03 [0,004; 0,261] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	2 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,033; 4,057] 0,3964	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	21 (16 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,016; 0,298] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	15 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	10 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,037; 0,773] 0,0072	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0332	
Augenerkrankungen (SOC)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	23 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	11 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0248	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	16 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0005	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	5 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0585	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	12 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0049	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	6 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0602	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	7 (5 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,168; 1,092] 0,0692	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	10 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,054; 0,715] 0,0062	
Untersuchungen (SOC)			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	5 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,152; 2,217] 0,4239	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	12 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,450] 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.27. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Letztes Platin-freies Intervall			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	26 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,037; 0,319] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	25 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,011; 0,217] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	9 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,010; 0,659] 0,0018	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	12 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,405] 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	17 (19 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,019; 0,369] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	19 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	14 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0007	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	20 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0011	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	10 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0042	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	11 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0080	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0158	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	11 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0217	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	13 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,027; 0,528] 0,0005	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	8 (6 %)	9 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,222; 1,509] 0,2639	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

3.28. 233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,060; 2,167] 0,2645	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	26 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,014; 0,254] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	22 (45 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	18,14 [3,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,03 [0,004; 0,237] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,014; 7,628] 0,4939	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,012; 0,708] 0,0021	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	10 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	48,00 [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	2 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,009; 2,103] 0,1370	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	19 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	15 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [18,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,367] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,4441	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	0 (0 %)

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,3316	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	13 (27 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [20,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	12 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [100,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0162	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [40,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0012	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	7 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0233	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	5 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0834	
Paclitaxel	N	88	82

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	11 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0024	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	5 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0516	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	6 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,012; 0,805] 0,0075	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	12 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [27,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,182; 1,194] 0,1039	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	2 (4 %)	4 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,065; 1,963] 0,2188	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

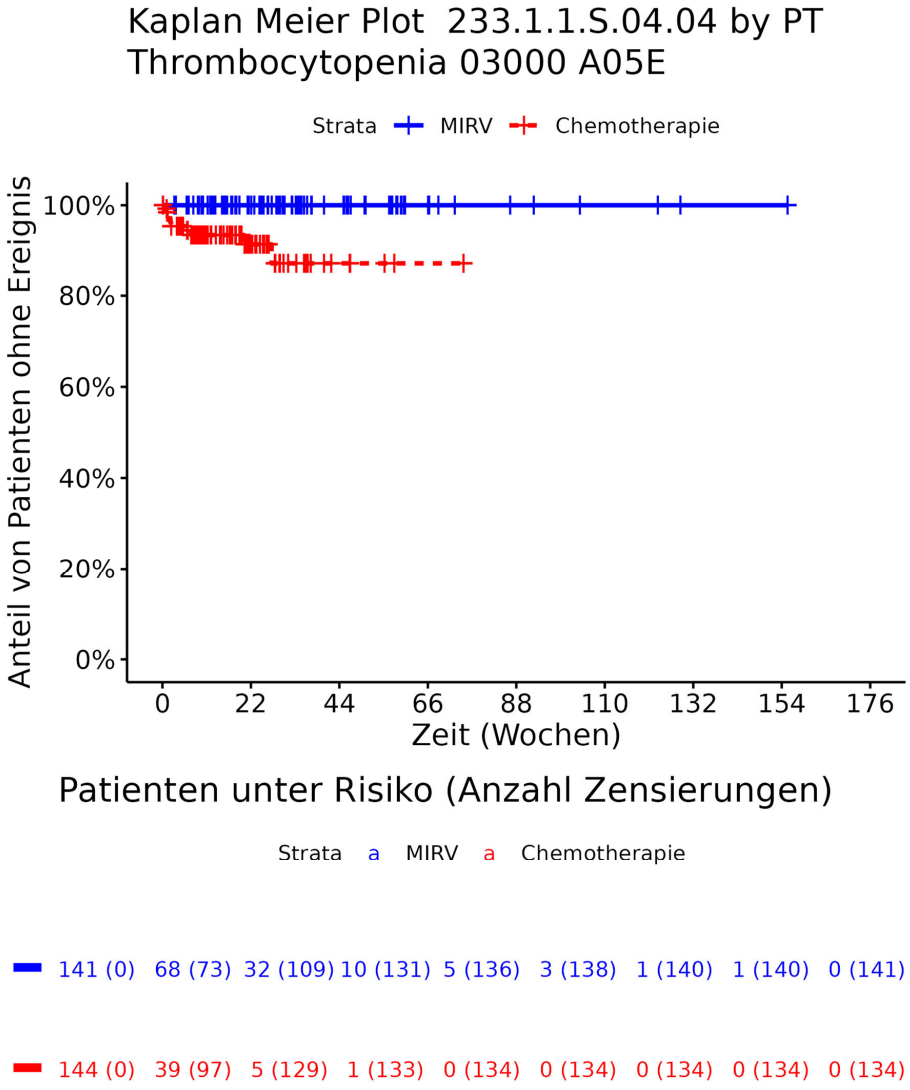
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

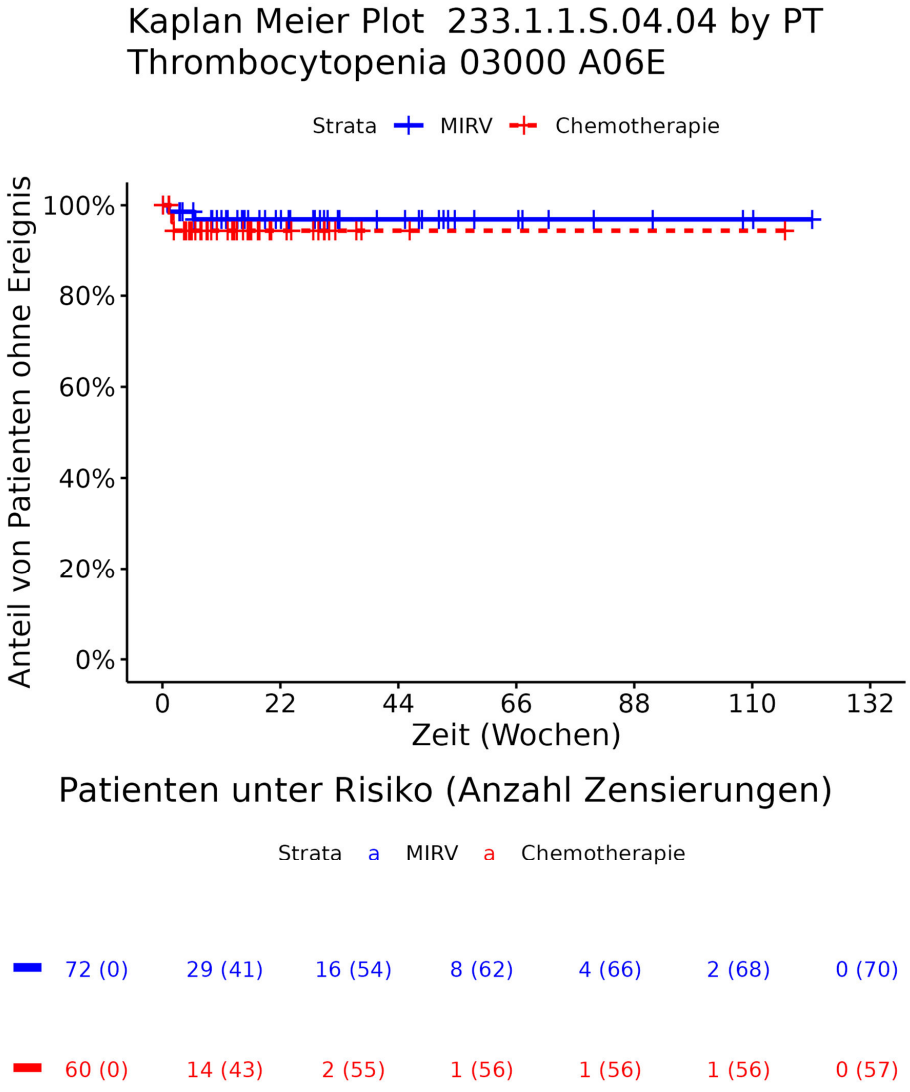
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

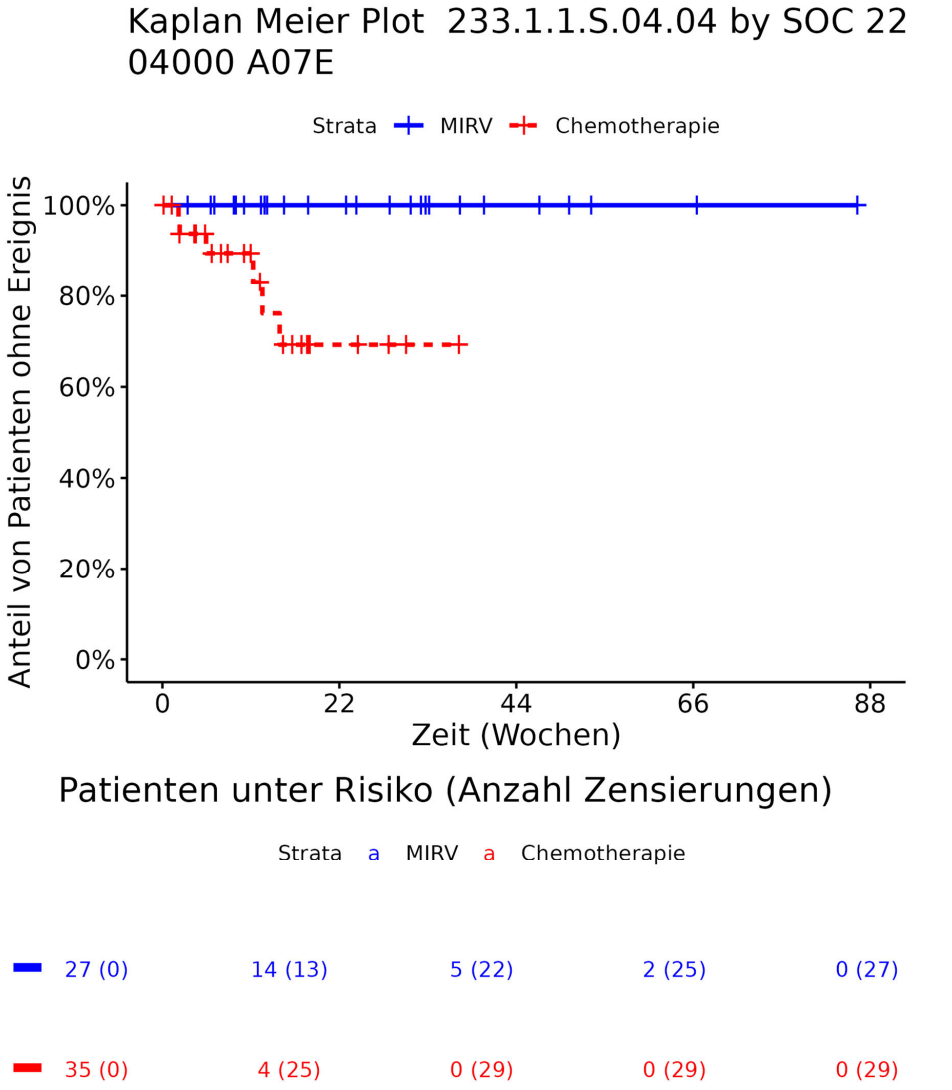
3.28.1.233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : Stadium bei der Diagnose : I-III



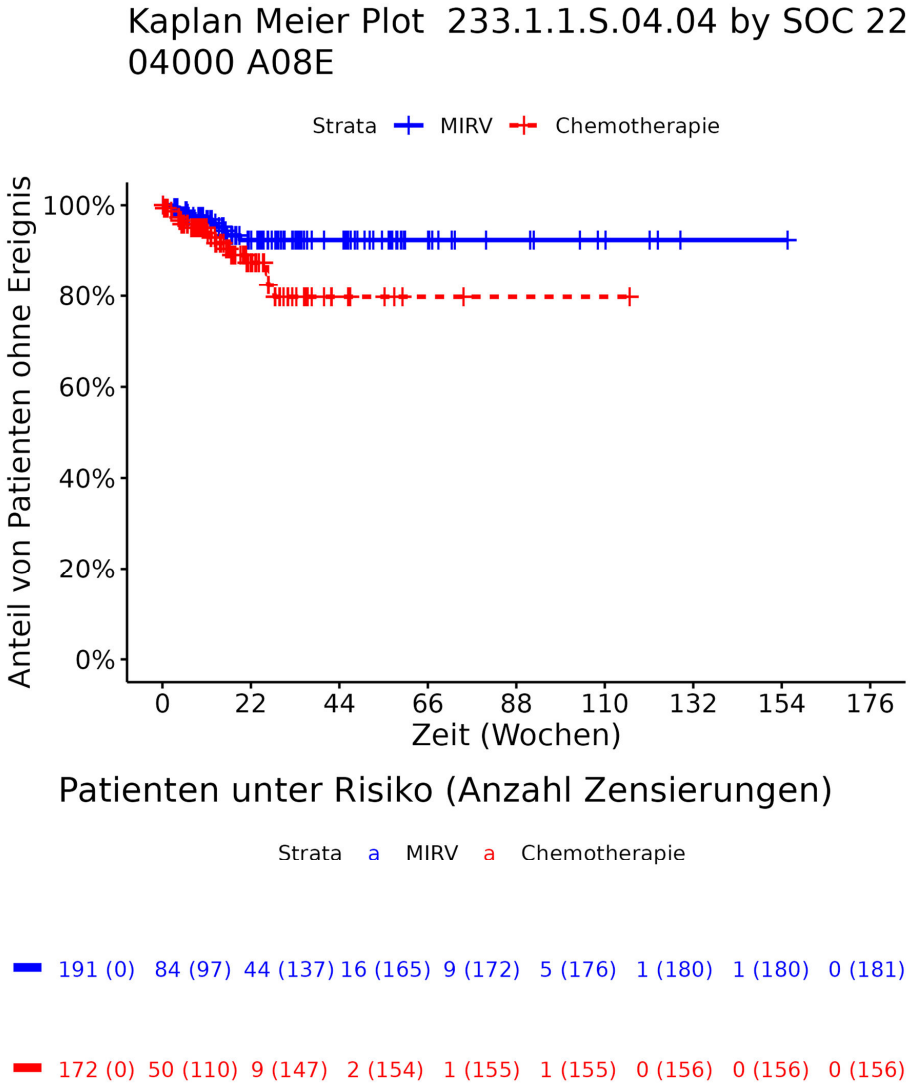
3.28.2.233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : Stadium bei der Diagnose : IV



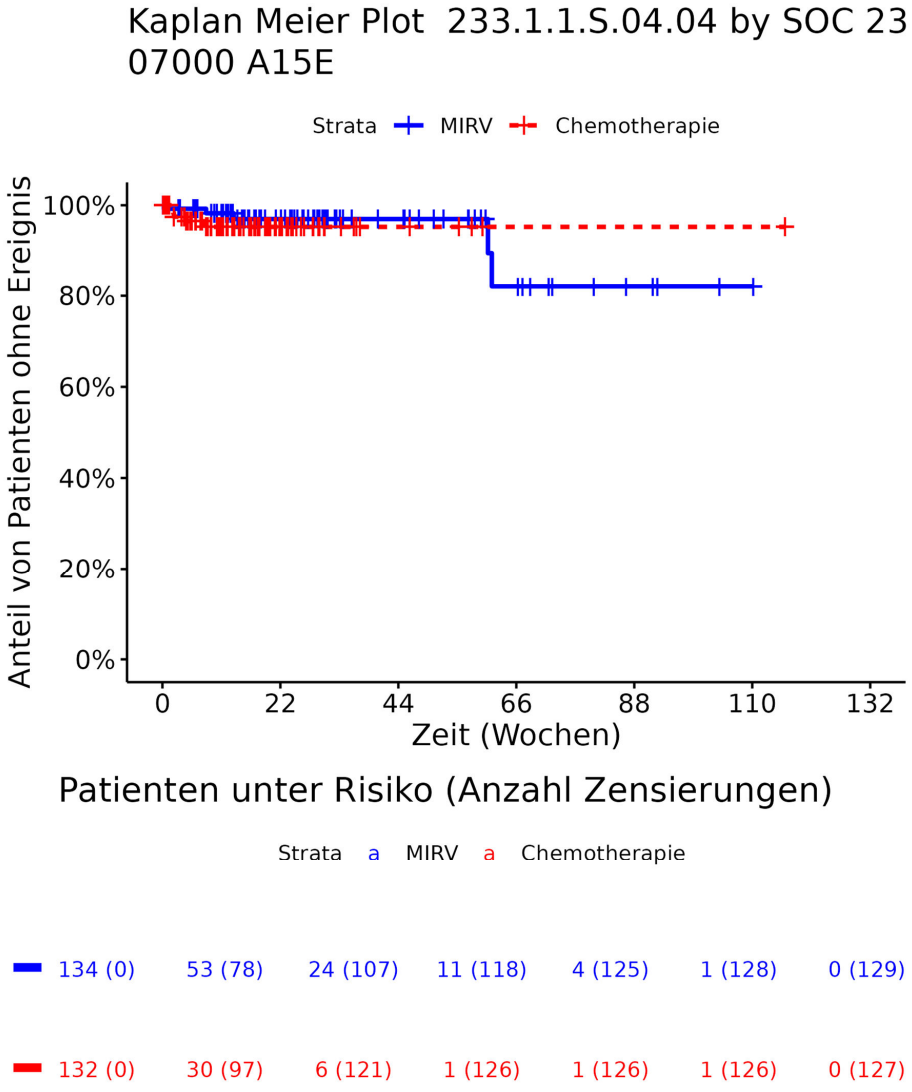
3.28.3.233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Gesamt SOC : BRCA Status : Positiv



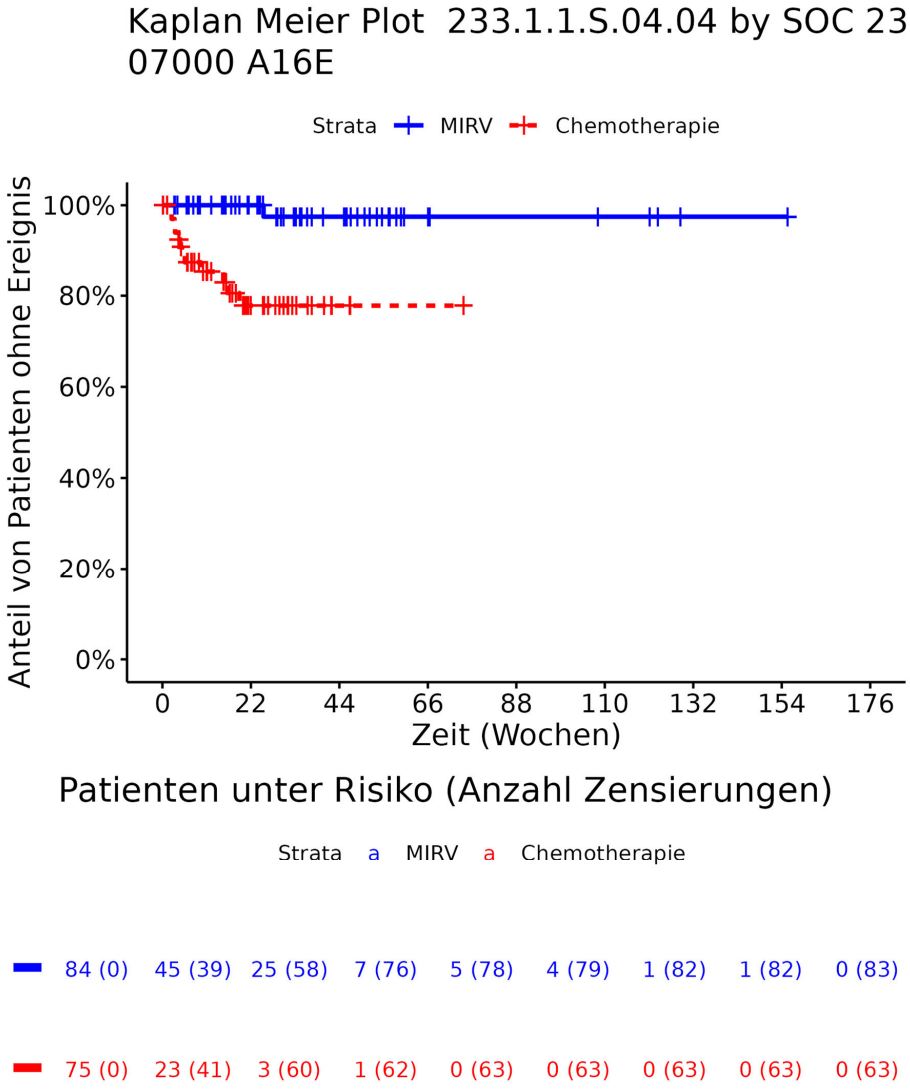
3.28.4.233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Gesamt SOC : BRCA Status : Negativ/Unbekannt



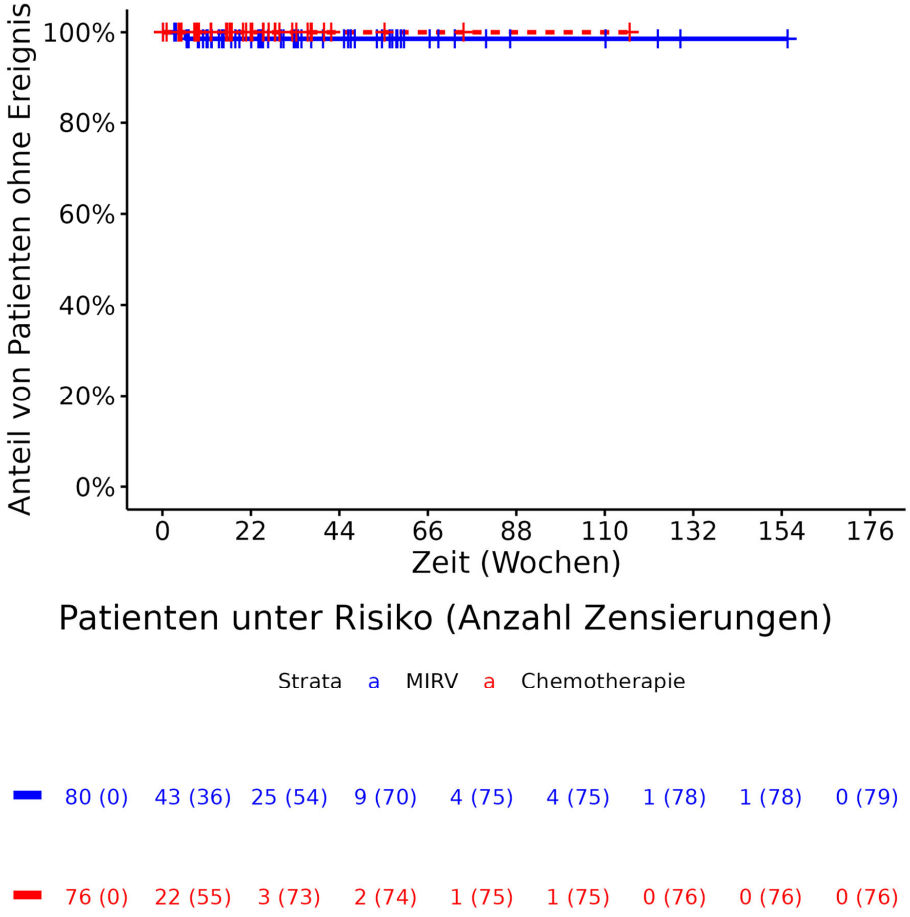
3.28.5.233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Untersuchungen : Gesamt SOC : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Ja



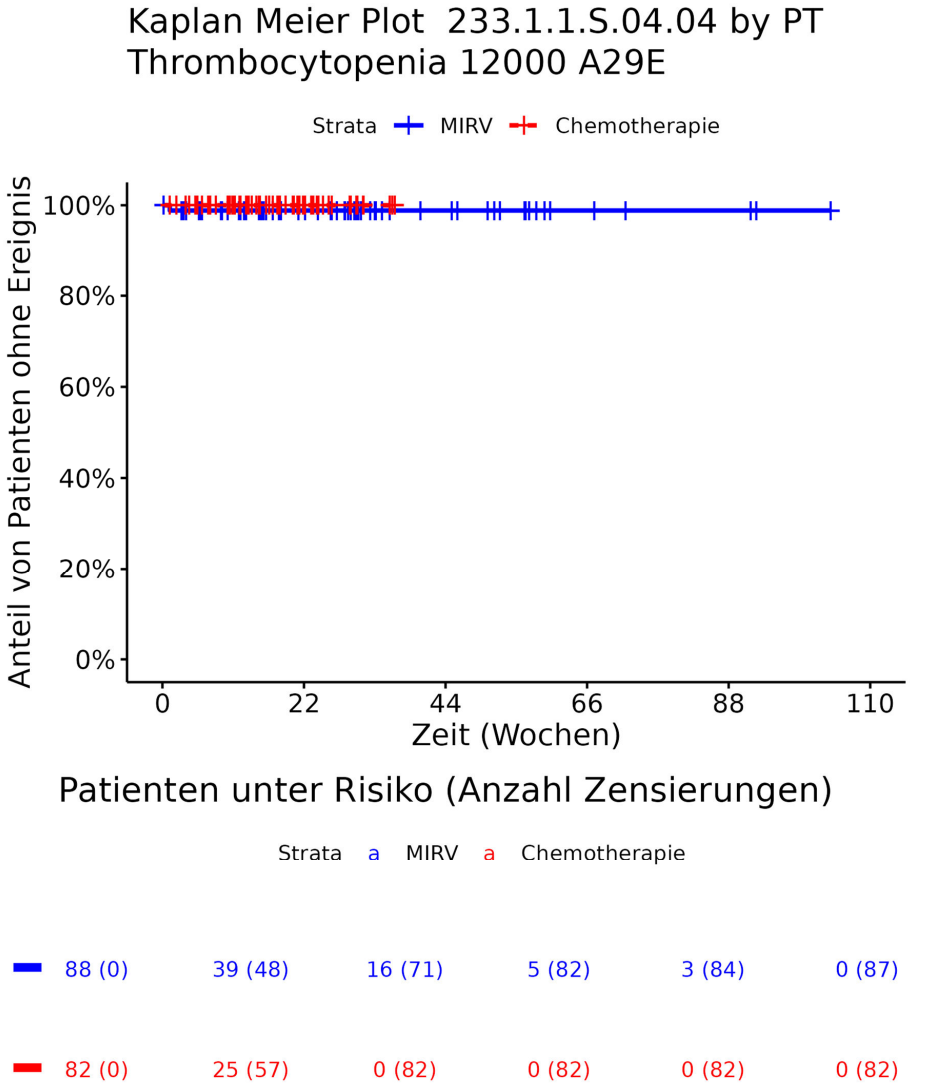
3.28.6.233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Untersuchungen : Gesamt SOC : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Nein



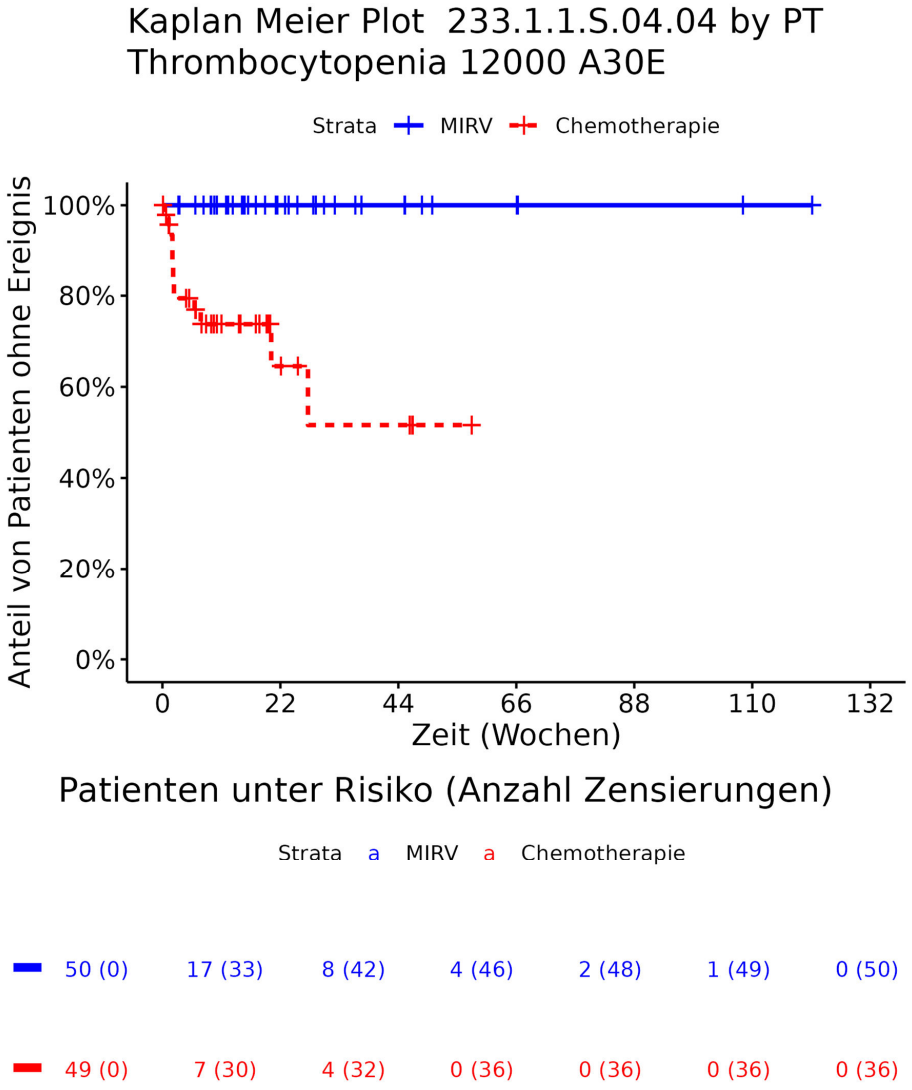
3.28.7.233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



3.28.8.233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



3.28.9.233.1.1.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



Anhang 4-I1.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-I1.3.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT: Analyse

1. 233.1.1.S.05.02 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1. 233.1.1.S.05.02 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			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**10 (5 %)**	**14 (7 %)**	**0,69 [0,311; 1,541] 0,3676**	**0,68 [0,295; 1,566] 0,3643**	**-0,02 [-0,064; 0,024] 0,3638**
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

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.3.2: Zeit bis zum ersten SUE: Analyse

2. 233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE

2.1. 233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	
Zeit bis zum ersten SUE			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	0,55 [0,379; 0,791] 0,0012
Ereignisse (%)	55 (25 %)	69 (33 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	33,71 [28,571; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

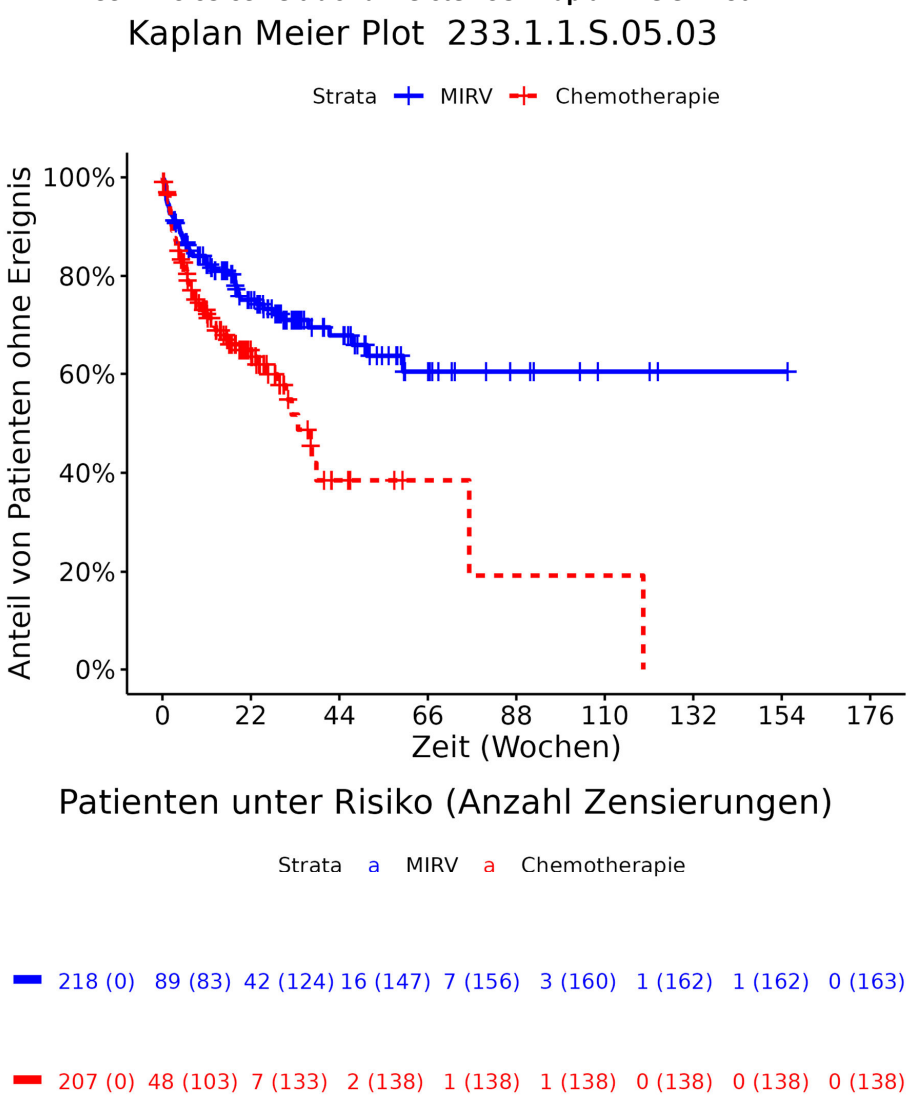
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.3.3: Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten SUE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,4577
Region	0,6260
Stadium bei der Diagnose	0,3775
BRCA Status	0,1706
Baseline ECOG PS	0,3315
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1884
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1995
Letztes Platin-freies Intervall	0,0199
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,3775
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Alter			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	27 (23 %)	36 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,857; NA]	33,71 [28,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,351; 0,967] 0,0353	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	28 (27 %)	33 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	26,00 [12,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,300; 0,843] 0,0090	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.5.233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Region			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	15 (23 %)	20 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [25,143; NA]	28,57 [15,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,233; 0,901] 0,0228	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	40 (26 %)	49 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	37,14 [32,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,387; 0,911] 0,0165	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.6.233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	36 (26 %)	47 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	33,71 [28,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,57 [0,363; 0,882] 0,0112	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	19 (26 %)	21 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,857; NA]	38,29 [9,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,286; 1,020] 0,0577	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.7.233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
BRCA Status			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	4 (15 %)	12 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [6,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,112; 1,084] 0,0508	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	51 (27 %)	57 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,857; NA]	33,71 [28,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,402; 0,868] 0,0074	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.8. 233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Baseline ECOG PS			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	22 (17 %)	29 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,86 [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,261; 0,817] 0,0074	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	33 (37 %)	39 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	41,57 [19,429; NA]	16,43 [11,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,405; 1,041] 0,0726	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.9. 233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	7 (23 %)	11 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [36,286; NA]	36,86 [16,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,129; 0,890] 0,0255	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	27 (30 %)	25 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	33,71 [28,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,79 [0,454; 1,370] 0,4004	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	21 (21 %)	33 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	37,14 [22,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,264; 0,807] 0,0058	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.10. 233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	39 (29 %)	44 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	30,71 [22,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,435; 1,054] 0,0836	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	16 (19 %)	25 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,86 [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,208; 0,744] 0,0035	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.11. 233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	16 (19 %)	35 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	30,71 [11,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,204; 0,672] 0,0007	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	39 (29 %)	34 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	36,86 [28,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,71 [0,443; 1,141] 0,1592	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.12. 233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	17 (21 %)	26 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,86 [16,000; 76,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,209; 0,726] 0,0026	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	27 (31 %)	26 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	59,86 [50,857; NA]	32,14 [32,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,421; 1,296] 0,2908	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	11 (22 %)	17 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	NA [15,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,227; 1,045] 0,0608	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

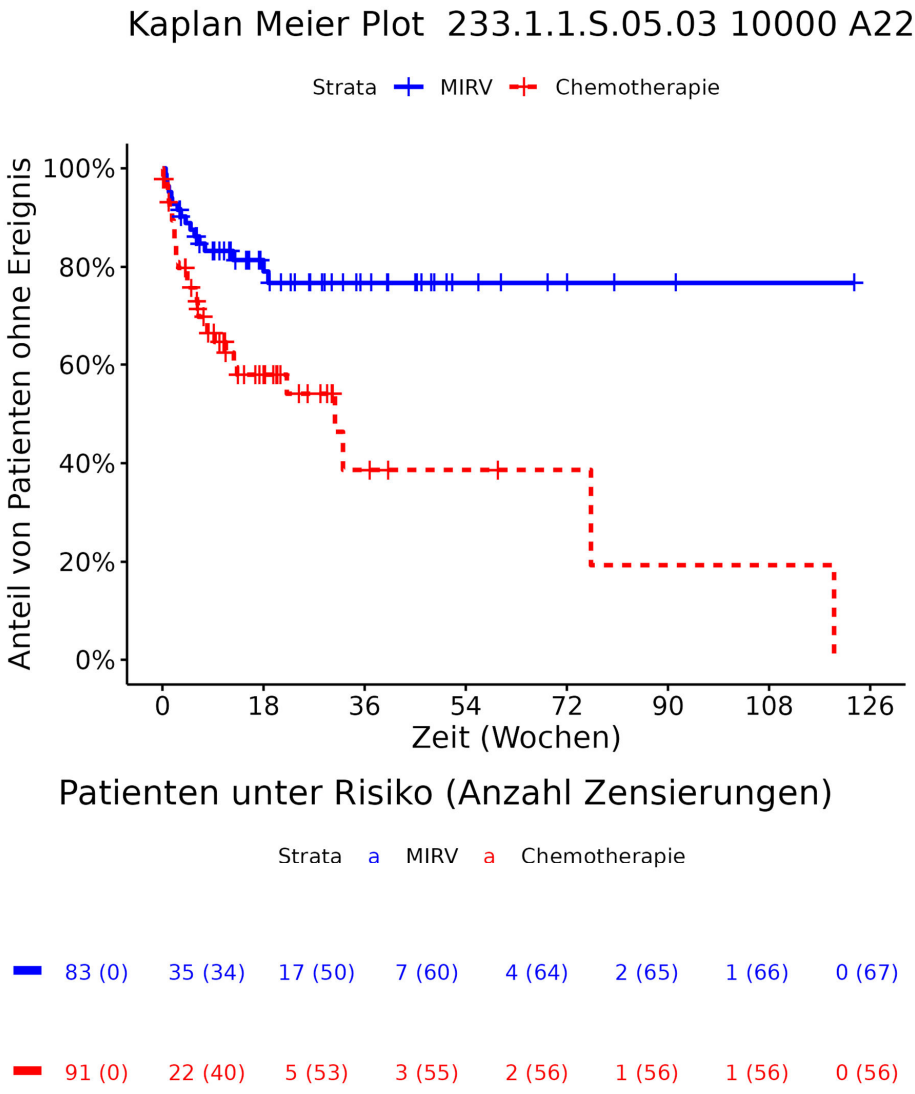
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

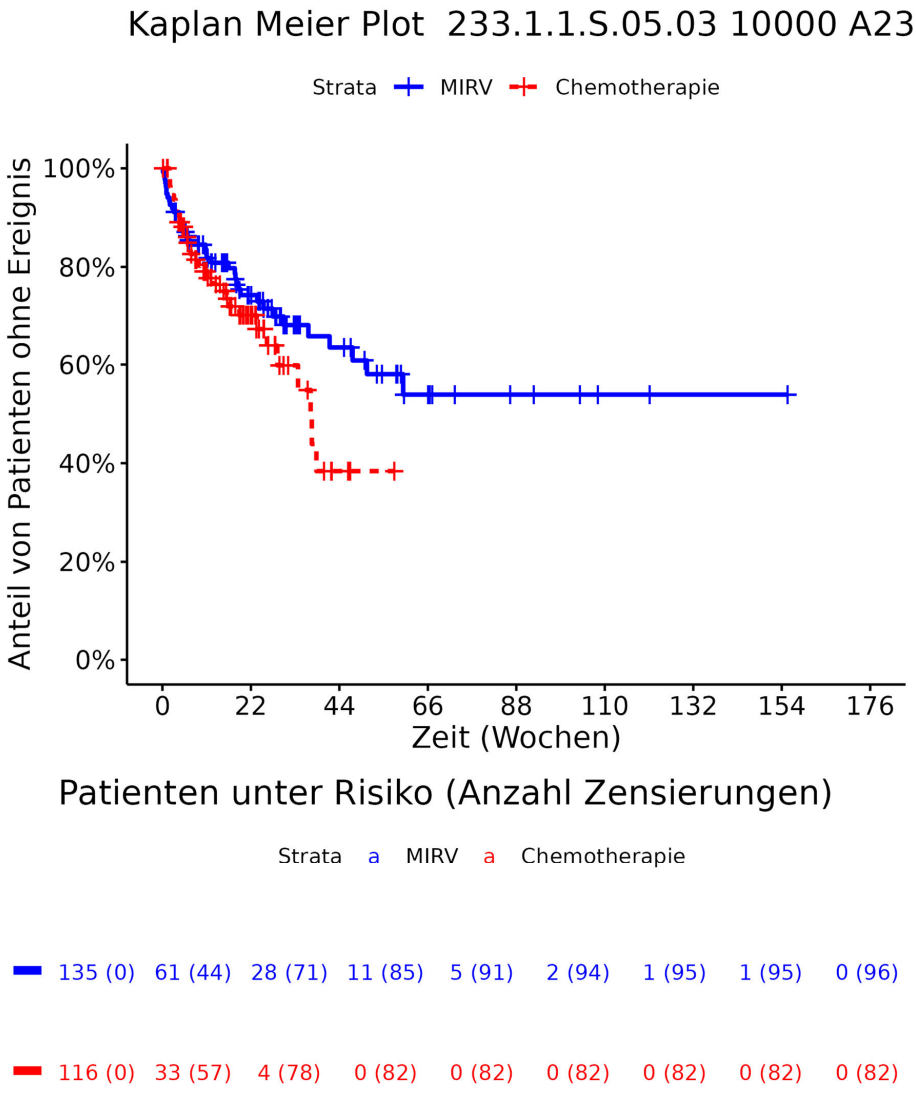
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

2.12.1.233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Letztes Platin-freies Intervall_≤ 3 Monate



2.12.2.233.1.1.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Letztes Platin-freies Intervall_> 3 Monate



Anhang 4-I1.3.4: Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT: Analyse

3. 233.1.1.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1. 233.1.1.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	218	207	
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**14 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**0,50 [0,220; 1,153] 0,1012**
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

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

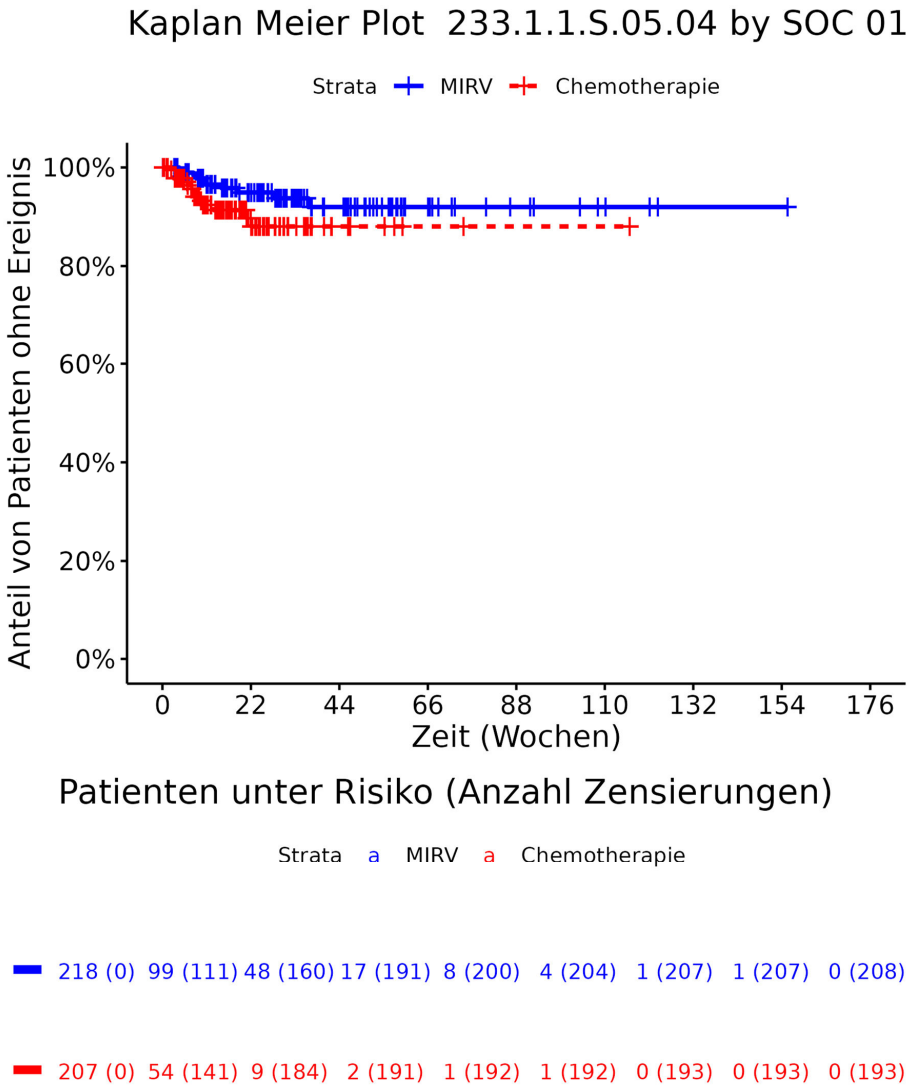
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

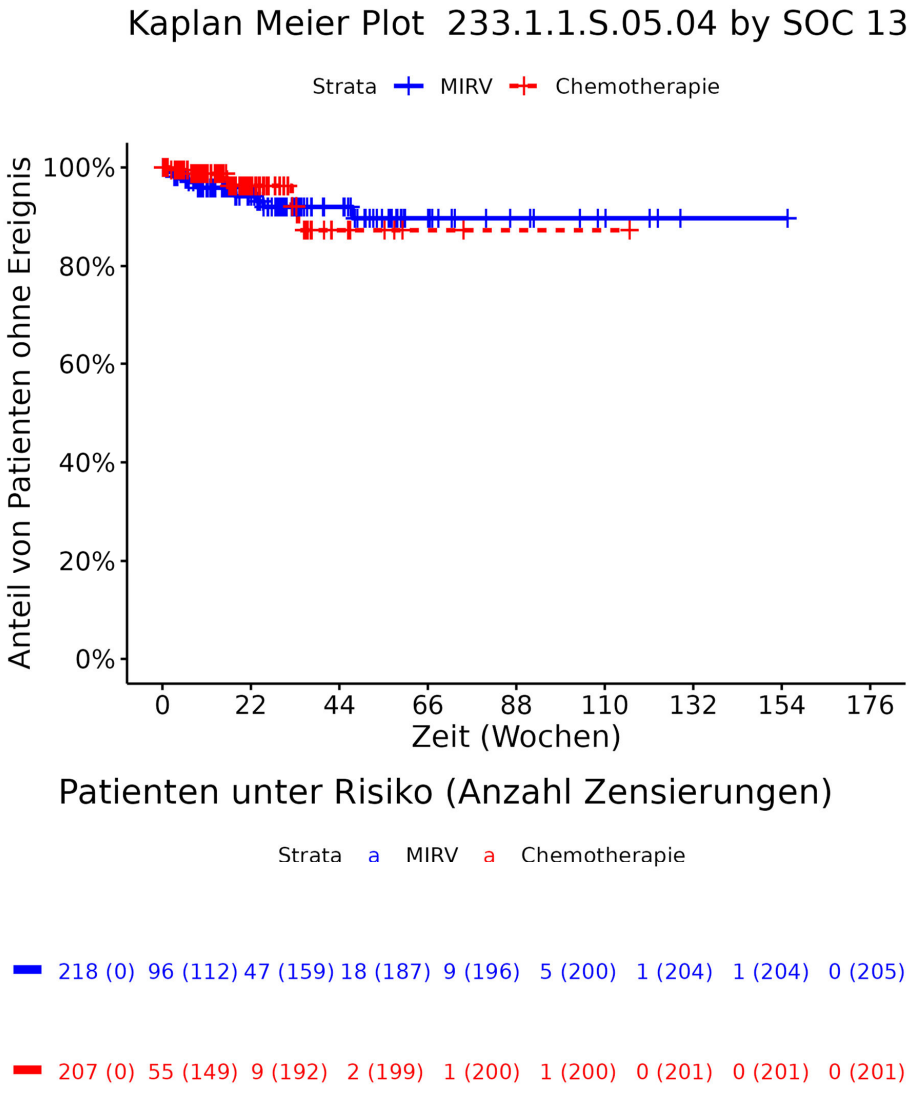
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

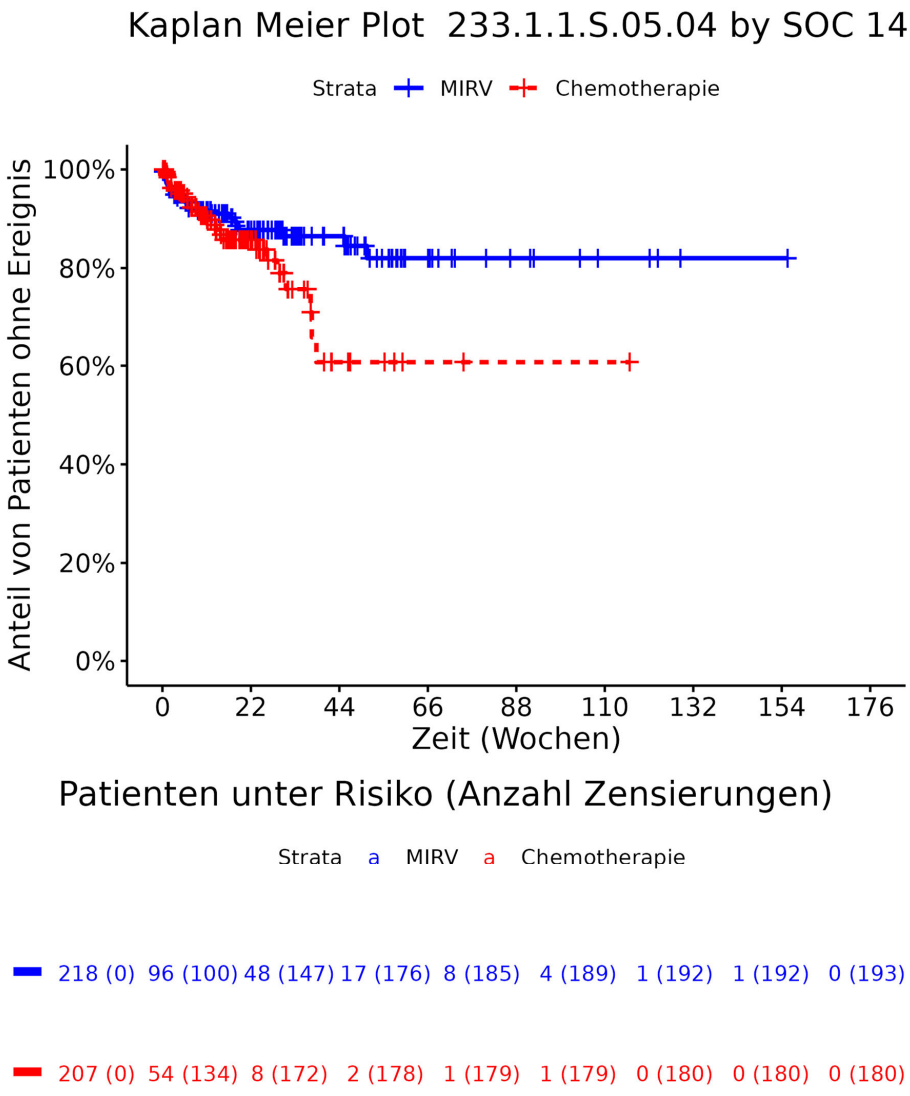
3.2. 233.1.1.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



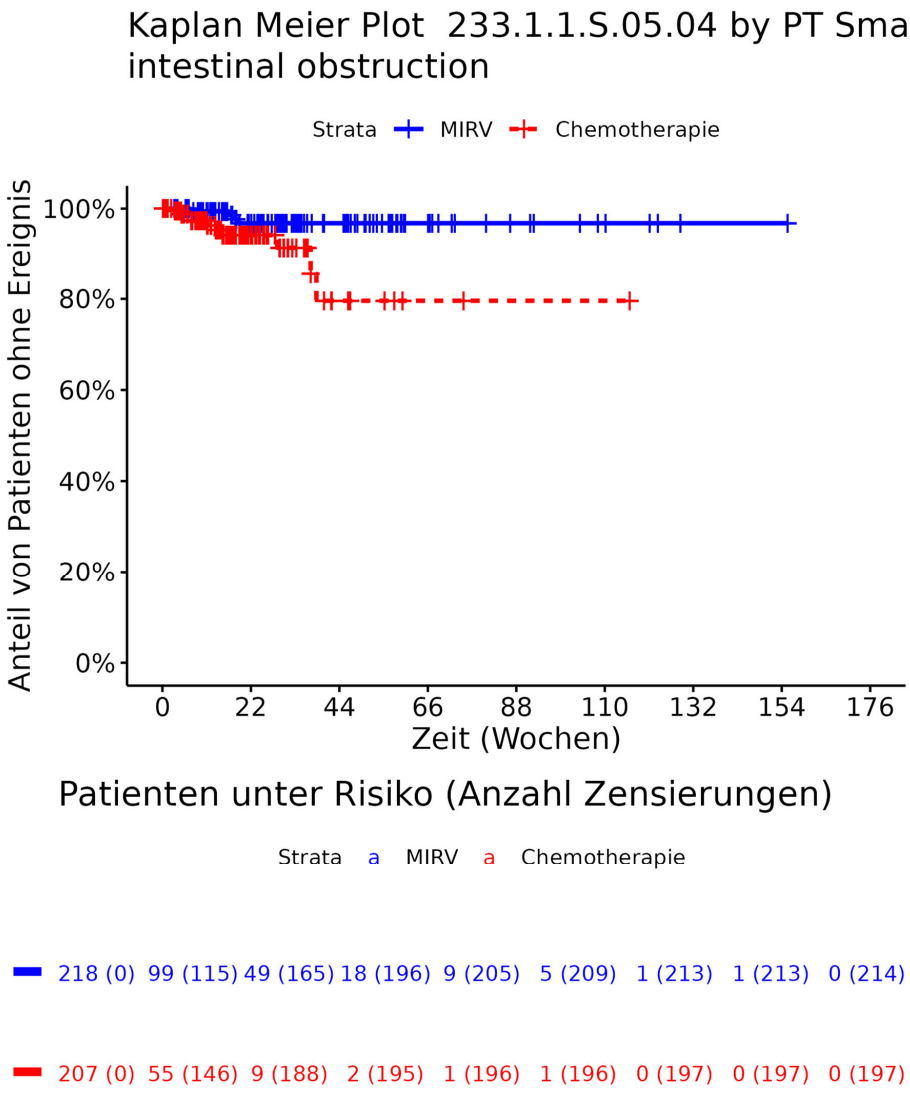
3.3. 233.1.1.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



3.4. 233.1.1.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



3.5. 233.1.1.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.4: UESI: Augenerkrankungen

Anhang 4-I1.4.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Augenerkrankungen

1. 233.1.1.S.06.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Augenerkrankungen"

1.1. 233.1.1.S.06.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Augenerkrankungen"					
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	6,52 [4,139; 10,268] < 0,0001	14,29 [8,144; 25,076] < 0,0001	0,48 [0,408; 0,560] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	125 (57 %) 93 (43 %)	18 (9 %) 189 (91 %)			

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.4.2: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen

2. 233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"

2.1. 233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**218**	**207**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	7,48 [4,539; 12,338] < 0,0001
Ereignisse (%)	125 (57 %)	18 (9 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [8,143; 13,286]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

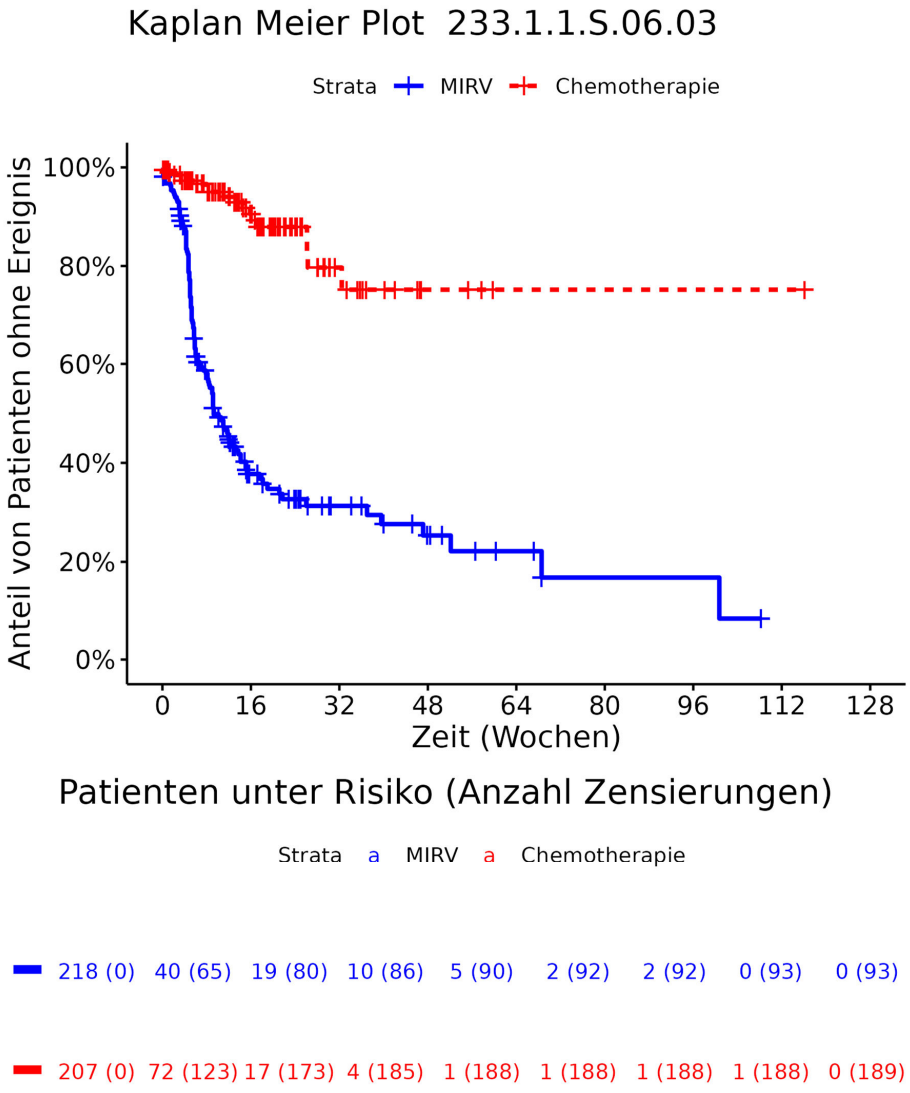
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.4.3: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1412
Region	0,3270
Stadium bei der Diagnose	0,7564
BRCA Status	0,3399
Baseline ECOG PS	0,6556
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4666
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,6900
Letztes Platin-freies Intervall	0,1723
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2244
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Alter			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	66 (57 %)	8 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [5,857; 15,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,69 [5,123; 22,311] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	59 (57 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,57 [7,429; 15,143]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,36 [2,738; 10,493] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.5.233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Region			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	40 (62 %)	8 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	5,57 [4,714; 11,143]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,20 [2,420; 11,169] < 0,0001	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	85 (56 %)	10 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,86 [9,143; 18,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,27 [4,803; 17,883] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.6.233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	85 (60 %)	13 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [6,000; 14,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,32 [4,074; 13,145] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	37 (51 %)	5 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,71 [8,143; 17,571]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,25 [3,219; 21,165] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.7.233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
BRCA Status			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	14 (52 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,57 [5,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,14 [2,106; 123,675] 0,0001	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	111 (58 %)	17 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [8,143; 13,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,13 [4,270; 11,896] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.8.233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Baseline ECOG PS			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	80 (62 %)	13 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [6,000; 13,286]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,10 [3,936; 12,800] < 0,0001	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	45 (50 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,71 [7,857; 37,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,21 [3,654; 23,217] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.9. 233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	17 (55 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	21,14 [9,000; 68,571]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,55 [1,787; 102,762] 0,0003	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	49 (55 %)	10 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,57 [6,286; 15,286]	NA [26,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,71 [2,881; 11,326] < 0,0001	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	59 (60 %)	7 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [5,857; 12,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,56 [4,356; 20,963] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.10. 233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	77 (57 %)	11 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [6,714; 12,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,63 [4,574; 16,269] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	48 (57 %)	7 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,43 [6,286; 37,000]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,28 [2,825; 13,970] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.11. 233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	47 (57 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,00 [5,857; 18,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,03 [4,381; 27,776] < 0,0001	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	78 (58 %)	13 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,14 [8,429; 14,143]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,30 [3,493; 11,368] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.12. 233.1.1.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	49 (61 %)	7 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [8,143; 15,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,93 [2,682; 13,127] < 0,0001	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	49 (56 %)	10 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,00 [5,714; 15,286]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,77 [3,406; 13,455] < 0,0001	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	27 (54 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [5,286; 68,571]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	28,73 [3,897; 211,861] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.4.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Augenerkrankungen

3. 233.1.1.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen"

3.1. 233.1.1.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen"					
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	9,22 [3,339; 25,445] < 0,0001	10,90 [3,814; 31,153] < 0,0001	0,16 [0,109; 0,206] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	34 (16 %) 184 (84 %)	0 (0 %) 207 (100 %)			

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.4.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen

4. 233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"

4.1. 233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	218	207	
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	NA [NA; NA] < 0,0001
Ereignisse (%)	34 (16 %)	0 (0 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

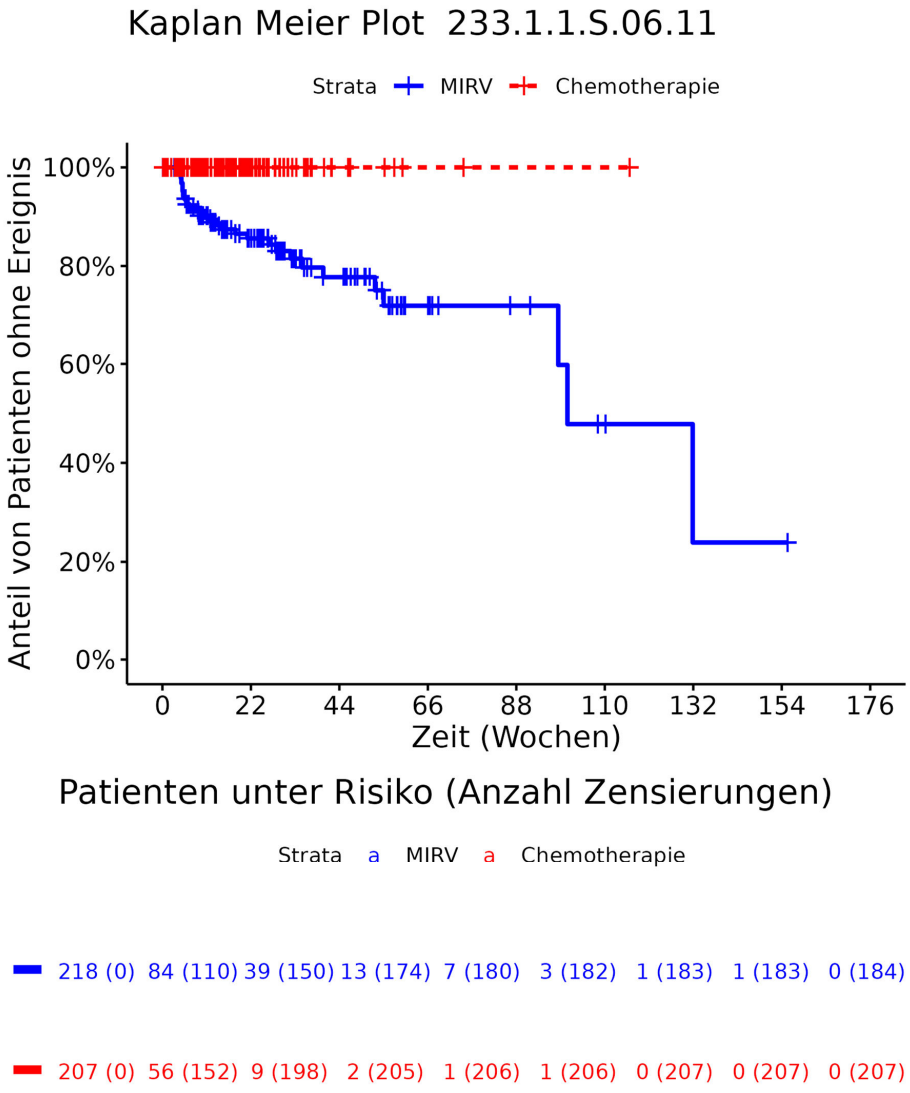
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

4.2. 233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"
Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.4.6: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse

4.3.233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	1,0000
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	1,0000
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9999
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

4.4.233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
Alter			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	17 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [52,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0029	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

4.5.233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
Region			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	11 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [34,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0072	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	23 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [100,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

4.6.233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	26 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [100,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	8 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0372	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

4.7.233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
BRCA Status			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	3 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0901	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	31 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

4.8.233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
Baseline ECOG PS			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	23 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0004	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	11 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0039	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

4.9. 233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	6 (19 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [52,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1195	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	10 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0077	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	18 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0005	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

4.10. 233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	23 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	11 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0248	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

4.11. 233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	14 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0007	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	20 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0011	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

4.12. 233.1.1.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	12 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [100,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0162	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [40,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0012	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	7 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0233	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.4.7: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Augenerkrankungen

5. 233.1.1.S.06.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen"

5.1. 233.1.1.S.06.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen"					
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	1,69 [0,503; 5,701] 0,3948	1,72 [0,494; 6,006] 0,3937	0,01 [-0,002; 0,029] 0,0824
Ja (%) Nein (%)	3 (1 %) 215 (99 %)	0 (0 %) 207 (100 %)			

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.4.8: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Augenerkrankungen

6. 233.1.1.S.06.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen"

6.1. 233.1.1.S.06.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen"			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	NA [NA; NA] 0,2189
Ereignisse (%)	3 (1 %)	0 (0 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

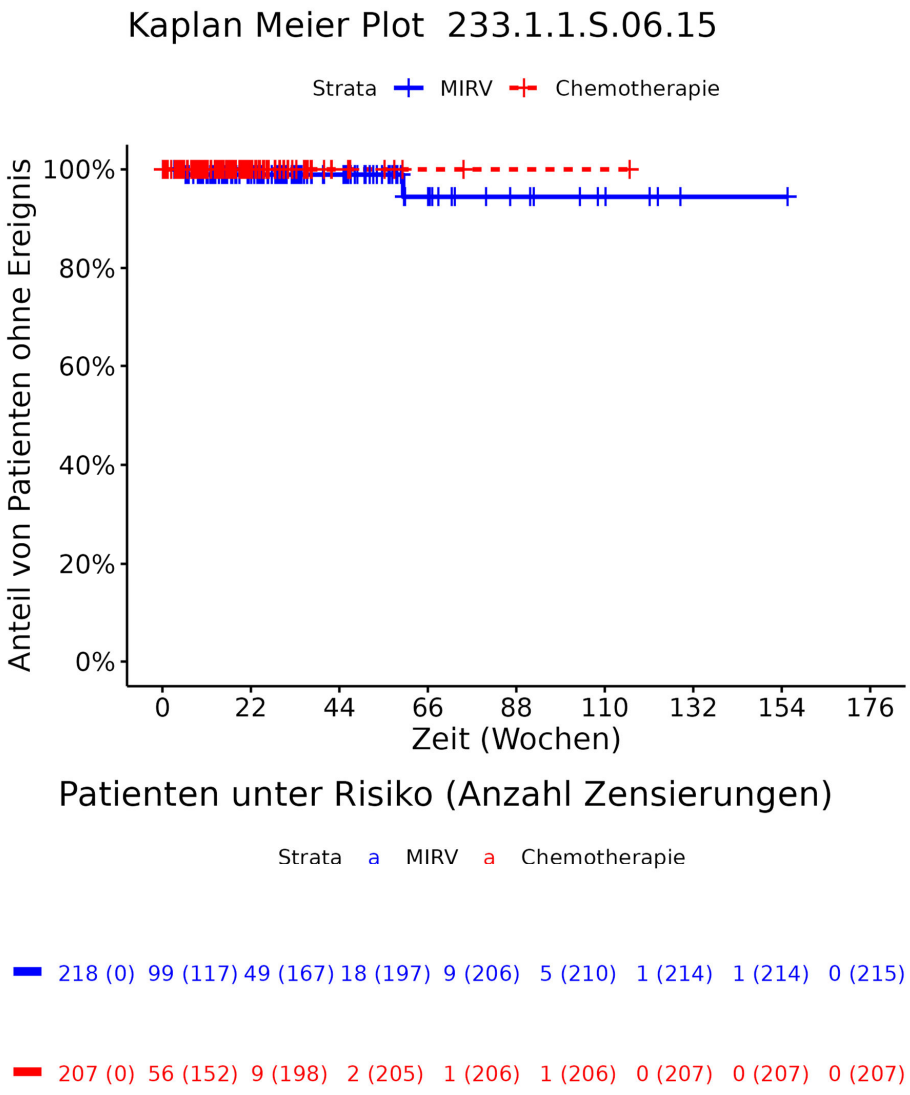
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

6.2. 233.1.1.S.06.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.5: UESI: Periphere Neuropathie

Anhang 4-I1.5.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Periphere Neuropathie

1. 233.1.1.S.07.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Periphere Neuropathie"

1.1. 233.1.1.S.07.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Periphere Neuropathie"					
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	1,67 [1,236; 2,259] 0,0008	2,14 [1,378; 3,324] 0,0007	0,15 [0,067; 0,235] 0,0004
Ja (%) Nein (%)	82 (38 %) 136 (62 %)	47 (23 %) 160 (77 %)			

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.5.2: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie

2. 233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"

2.1. 233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	1,45 [1,007; 2,081] 0,0430
Ereignisse (%)	82 (38 %)	47 (23 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [19,143; NA]	NA [24,286; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

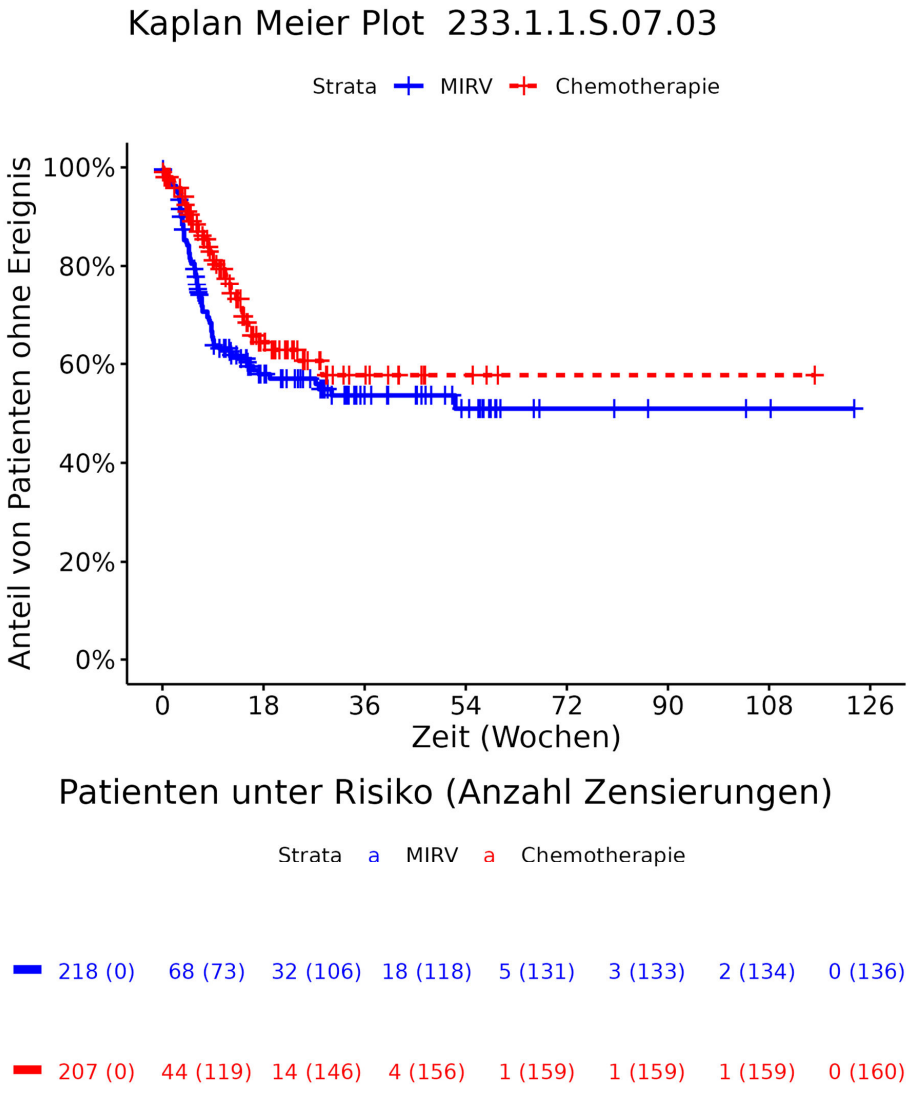
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.5.3: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie - Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,8203
Region	0,1098
Stadium bei der Diagnose	0,2922
BRCA Status	0,3331
Baseline ECOG PS	0,1445
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5831
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0618
Letztes Platin-freies Intervall	0,5644
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0001
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Alter			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	44 (38 %)	29 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [12,286; NA]	NA [17,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,853; 2,189] 0,1900	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	38 (37 %)	18 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [15,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,56 [0,891; 2,746] 0,1106	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.5.233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Region			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	23 (35 %)	7 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [8,857; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,64 [1,129; 6,151] 0,0160	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	59 (39 %)	40 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [17,143; NA]	NA [15,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,24 [0,827; 1,856] 0,2963	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.6.233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	56 (40 %)	32 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [12,000; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,64 [1,063; 2,538] 0,0229	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	24 (33 %)	14 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,14 [27,857; NA]	NA [15,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,09 [0,563; 2,130] 0,7886	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.7.233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
BRCA Status			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	14 (52 %)	7 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,86 [5,857; NA]	NA [8,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,02 [0,799; 5,092] 0,1285	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	68 (36 %)	40 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [19,143; NA]	NA [24,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,928; 2,029] 0,1092	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.8.233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Baseline ECOG PS			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	53 (41 %)	25 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,14 [9,143; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,82 [1,129; 2,936] 0,0115	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	29 (32 %)	21 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [16,143; NA]	NA [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,596; 1,845] 0,8684	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.9.233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	9 (29 %)	5 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [19,143; NA]	NA [17,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,29 [0,431; 3,879] 0,6429	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	40 (45 %)	19 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,29 [8,714; NA]	NA [24,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [1,036; 3,099] 0,0320	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	33 (34 %)	23 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [16,143; NA]	NA [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,19 [0,700; 2,039] 0,5133	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.10. 233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	55 (41 %)	25 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	19,14 [10,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,02 [1,256; 3,237] 0,0026	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	27 (32 %)	22 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [52,143; NA]	28,43 [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,85 [0,479; 1,506] 0,5777	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.11. 233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	32 (39 %)	20 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [9,143; NA]	NA [14,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,53 [0,873; 2,675] 0,1323	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	50 (37 %)	27 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,14 [16,143; NA]	NA [24,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,39 [0,867; 2,225] 0,1666	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.12. 233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	25 (31 %)	8 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [27,286; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,28 [1,026; 5,086] 0,0319	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	38 (43 %)	38 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,86 [9,143; NA]	14,14 [9,286; 19,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,523; 1,300] 0,4058	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	19 (38 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [8,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	18,14 [2,427; 135,576] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

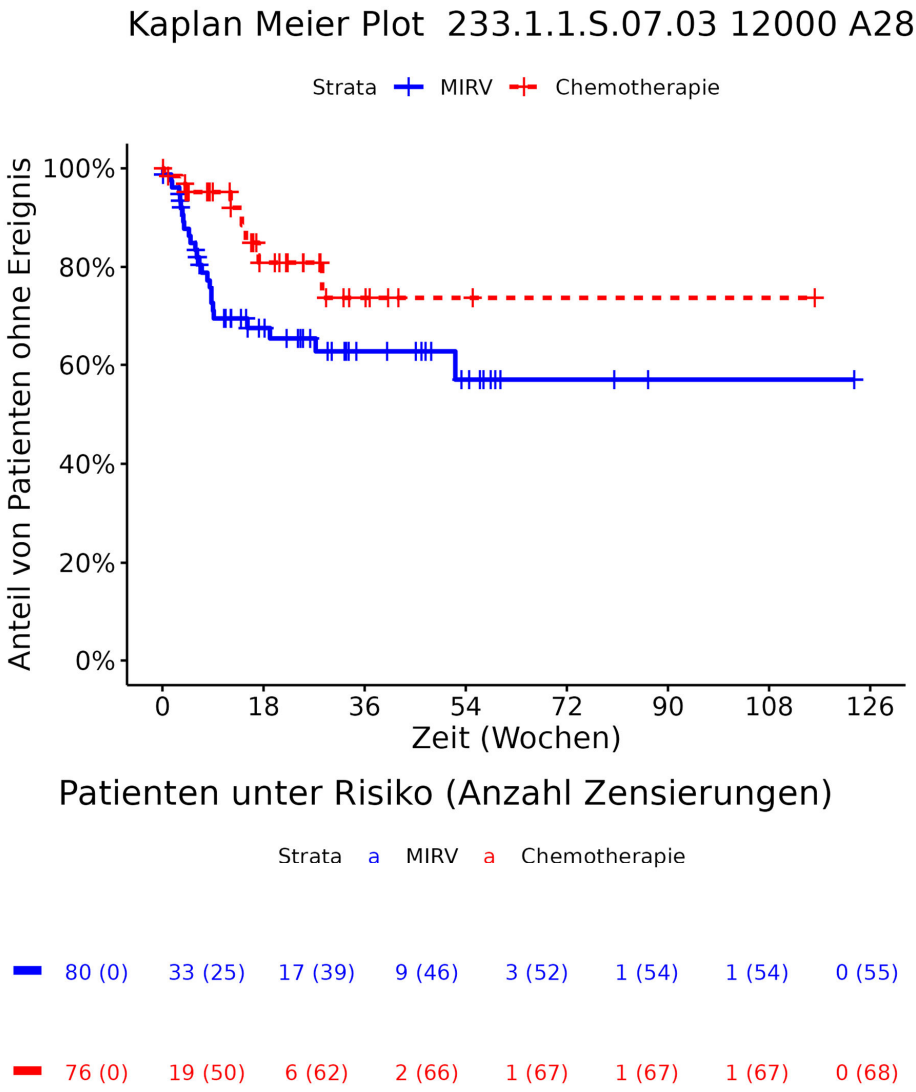
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

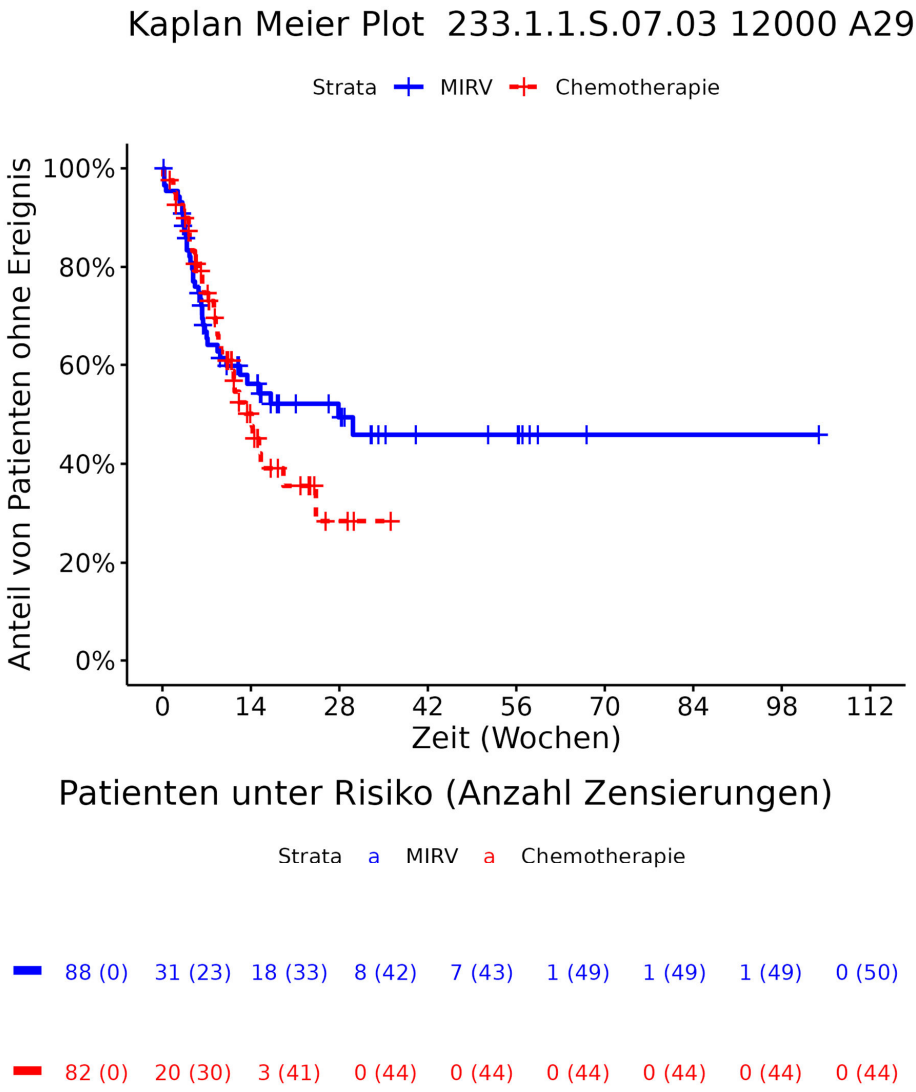
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

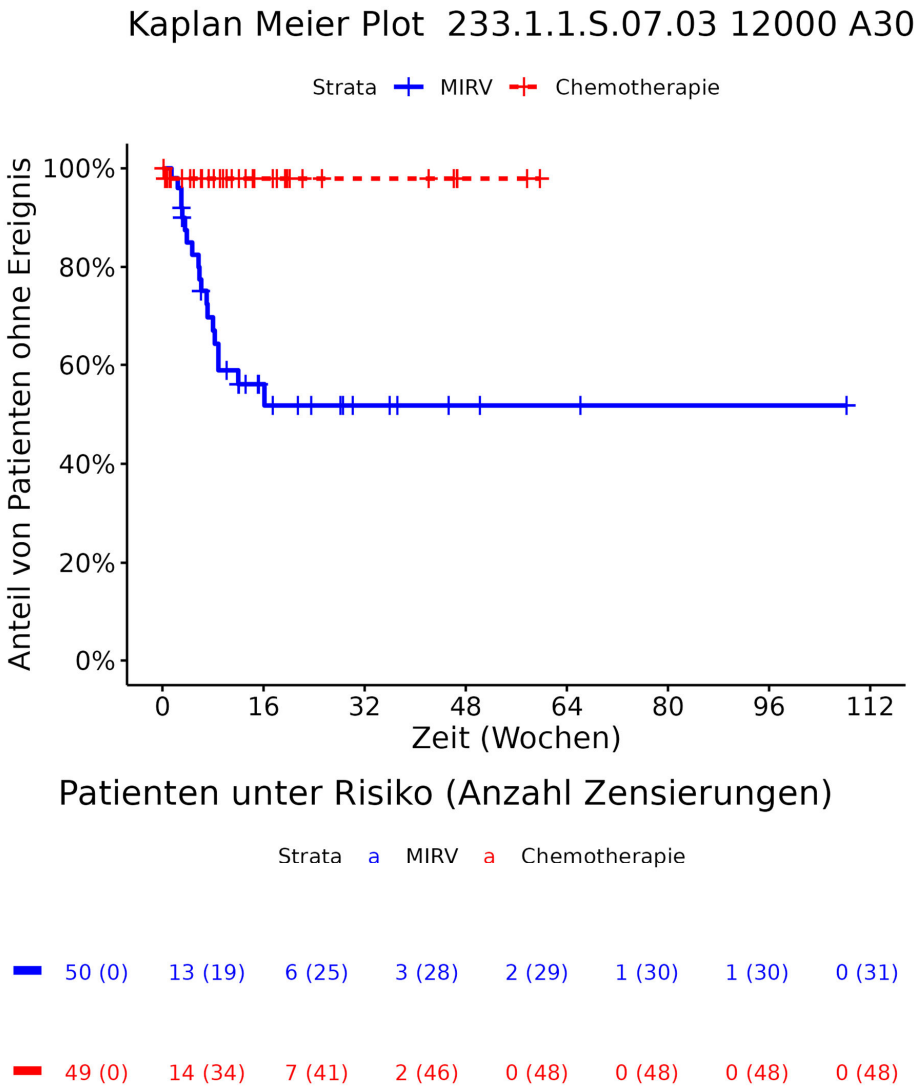
2.12.1.233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen_Pegyliertes liposomales Doxorubicin



2.12.2.233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen_Paclitaxel



2.12.3.233.1.1.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen_Topotecan



Anhang 4-I1.5.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Periphere Neuropathie

3. 233.1.1.S.07.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Periphere Neuropathie"

3.1. 233.1.1.S.07.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Periphere Neuropathie"					
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	0,95 [0,360; 2,518] 0,9209	0,95 [0,352; 2,570] 0,9207	-0,00 [-0,038; 0,035] 0,9207
Ja (%) Nein (%)	8 (4 %) 210 (96 %)	8 (4 %) 199 (96 %)			

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.5.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Periphere Neuropathie

4. 233.1.1.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Periphere Neuropathie"

4.1. 233.1.1.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Periphere Neuropathie"			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	0,57 [0,205; 1,594] 0,2851
Ereignisse (%)	8 (4 %)	8 (4 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

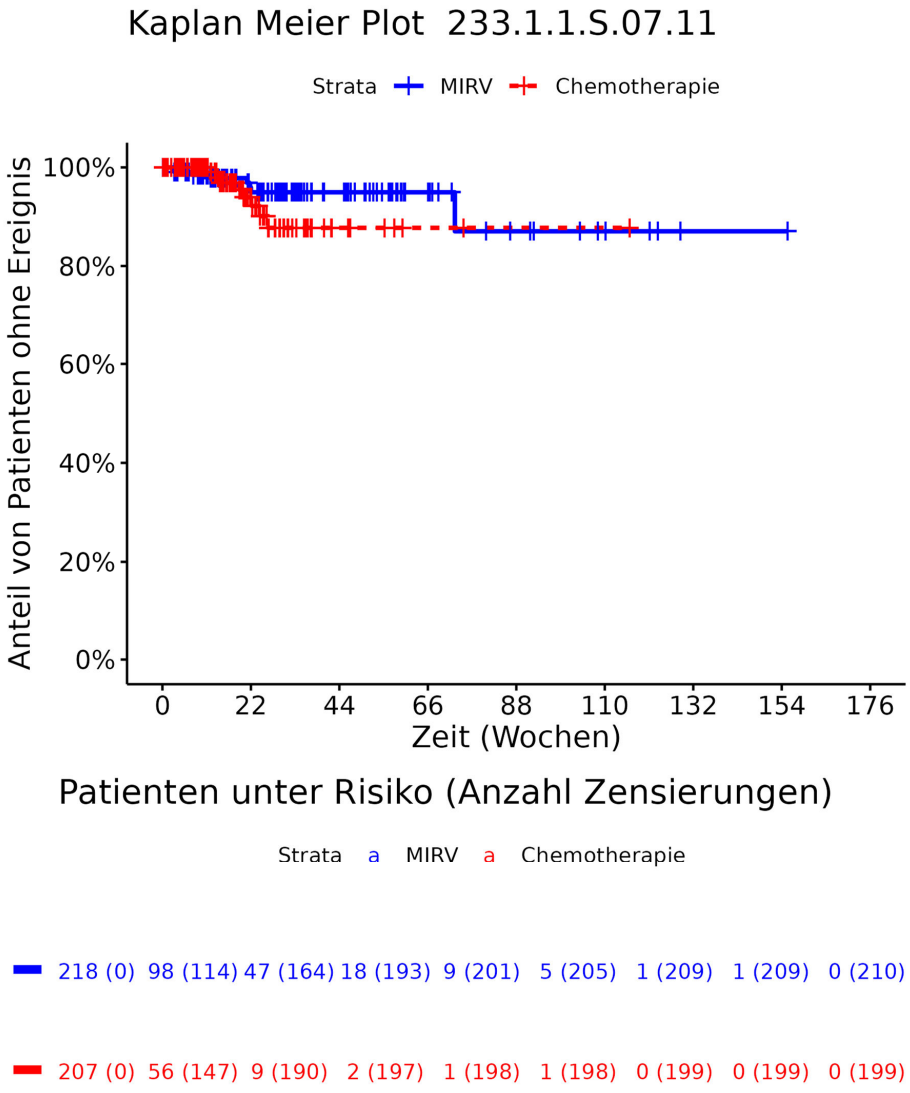
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

4.2. 233.1.1.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Periphere Neuropathie"
Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.5.6: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Periphere Neuropathie

5. 233.1.1.S.07.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie"

5.1. 233.1.1.S.07.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie"					
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	1,22 [0,332; 4,451] 0,7680	1,22 [0,322; 4,636] 0,7682	0,00 [-0,004; 0,014] 0,3178
Ja (%) Nein (%)	1 (0,5 %) 217 (99,5 %)	0 (0 %) 207 (100 %)			

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.5.7: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Periphere Neuropathie

6. 233.1.1.S.07.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie"

6.1. 233.1.1.S.07.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie"			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	NA [NA; NA] 0,4237
Ereignisse (%)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

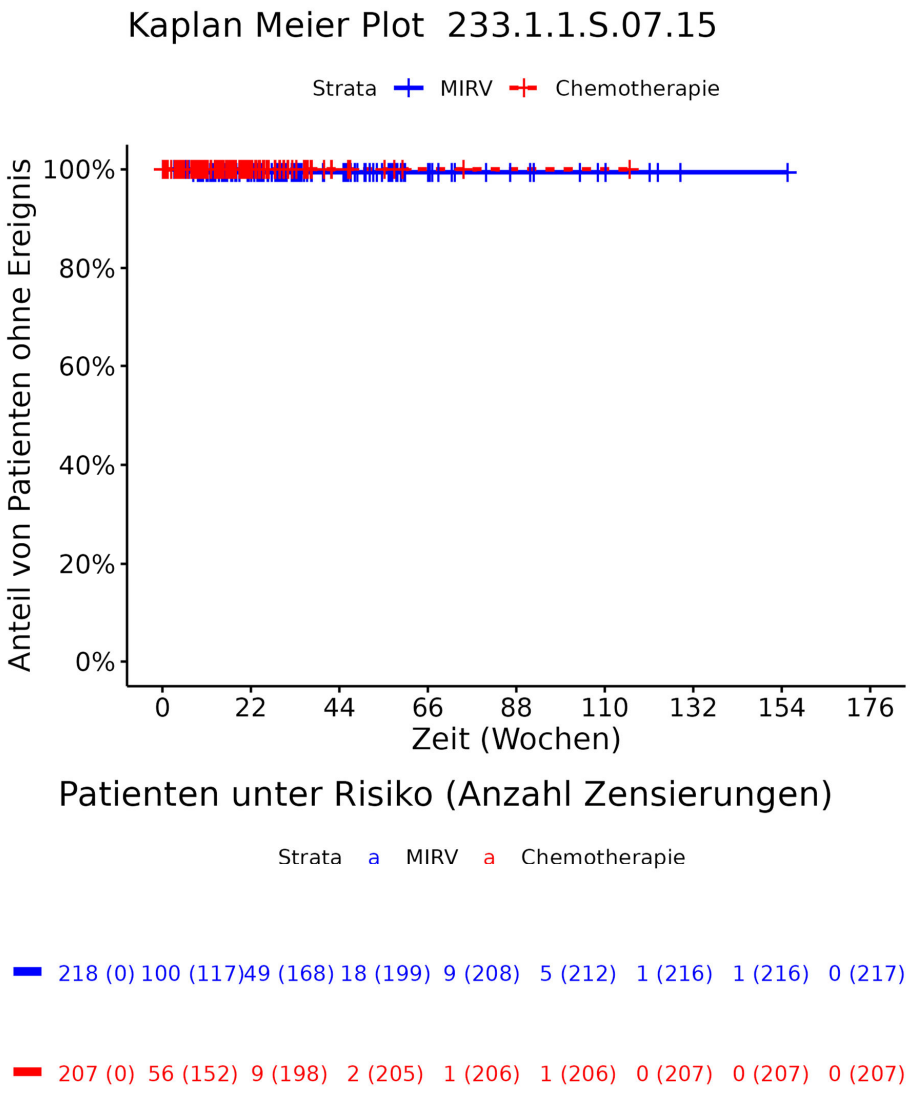
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

6.2. 233.1.1.S.07.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.6: UESI: Pneumonitis

Anhang 4-I1.6.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Pneumonitis

1. 233.1.1.S.08.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Pneumonitis"

1.1. 233.1.1.S.08.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Pneumonitis"					
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	24,13 [3,369; 172,865] 0,0015	24,71 [3,573; 170,911] 0,0012	0,11 [0,070; 0,159] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	26 (12 %) 192 (88 %)	1 (0,5 %) 206 (99,5 %)			

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.6.2: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis

2. 233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"

2.1. 233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	12,37 [1,646; 92,881] 0,0004
Ereignisse (%)	26 (12 %)	1 (0,5 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,714; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

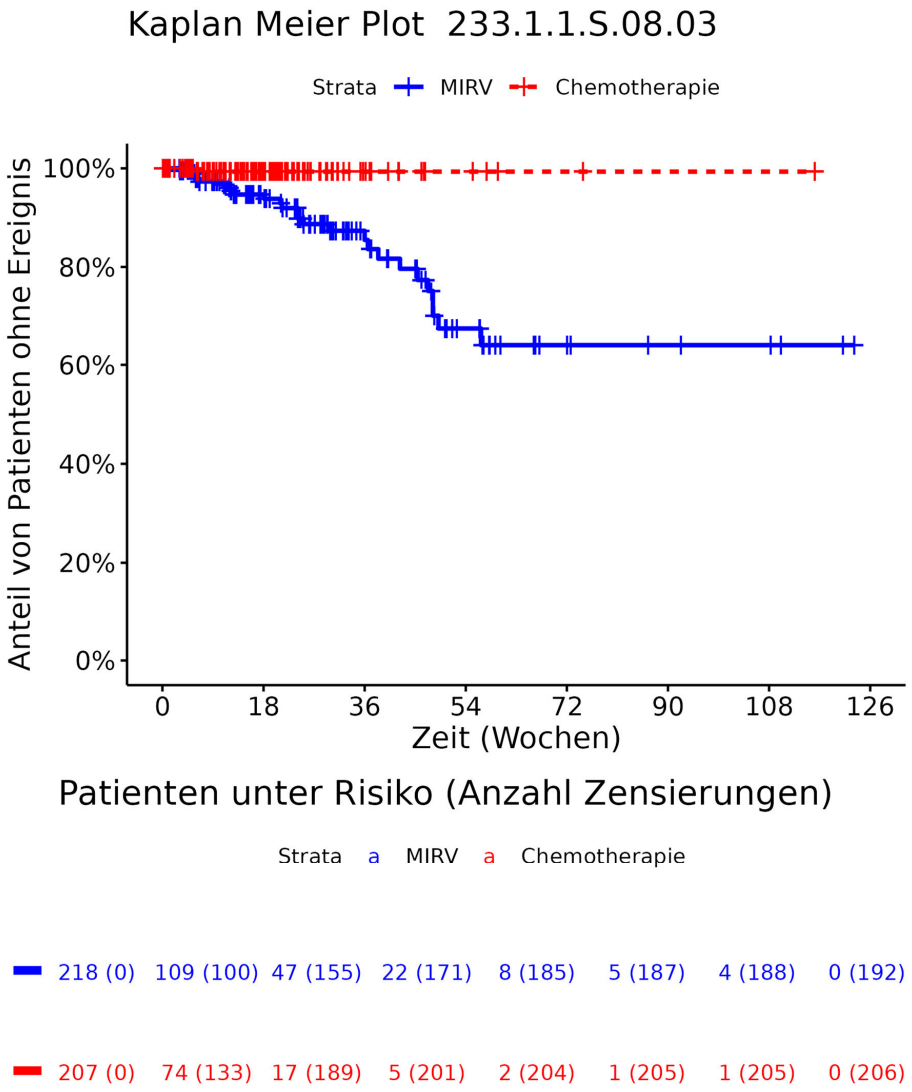
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.6.3: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1923
Region	0,4708
Stadium bei der Diagnose	0,6565
BRCA Status	0,5812
Baseline ECOG PS	0,1447
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2316
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,3627
Letztes Platin-freies Intervall	0,3389
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,4261

NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält.
NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.
Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

2.4. 233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
Alter			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0060	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	14 (14 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [48,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,42 [0,701; 41,948] 0,0408	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.5.233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
Region			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	5 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0978	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	21 (14 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [49,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,91 [1,309; 75,030] 0,0019	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.6.233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	15 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [48,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,38 [0,963; 56,504] 0,0107	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	10 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0299	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.7.233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
BRCA Status			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	5 (19 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [36,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0954	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	21 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,75 [1,435; 80,580] 0,0009	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.8.233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
Baseline ECOG PS			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	19 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [48,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0050	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,59 [0,560; 37,663] 0,0921	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.9. 233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	2 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,3486	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	8 (9 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [48,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,02 [0,360; 25,366] 0,2492	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	16 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0013	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.10. 233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	16 (12 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,00 [1,183; 68,497] 0,0036	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	10 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0409	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.11. 233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	11 (13 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,75 [0,995; 60,330] 0,0106	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	15 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0154	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.12. 233.1.1.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [49,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0337	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	10 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,86 [0,571; 41,428] 0,0922	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	5 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0960	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.6.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Pneumonitis

3. 233.1.1.S.08.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Pneumonitis"

3.1. 233.1.1.S.08.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Pneumonitis"					
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	1,94 [0,593; 6,345] 0,2728	1,98 [0,586; 6,709] 0,2715	0,02 [0,001; 0,036] 0,0435
Ja (%) Nein (%)	4 (2 %) 214 (98 %)	0 (0 %) 207 (100 %)			

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.6.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Pneumonitis

4. 233.1.1.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Pneumonitis"

4.1. 233.1.1.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Pneumonitis"			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	NA [NA; NA] 0,2256
Ereignisse (%)	4 (2 %)	0 (0 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

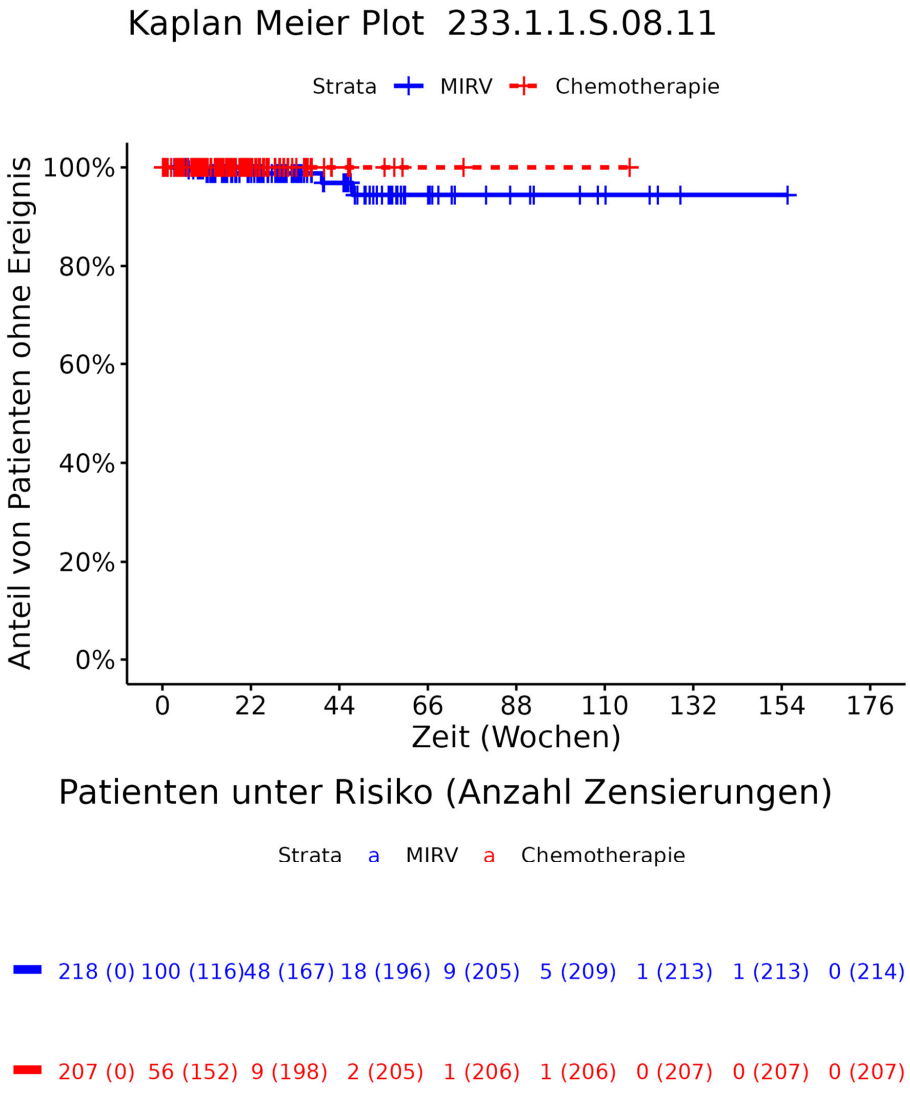
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

4.2. 233.1.1.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Pneumonitis" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.6.6: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Pneumonitis

5. 233.1.1.S.08.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"

5.1. 233.1.1.S.08.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"					
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	1,93 [0,590; 6,331] 0,2763	1,98 [0,583; 6,697] 0,2744	0,02 [0,000; 0,036] 0,0444
Ja (%) Nein (%)	4 (2 %) 214 (98 %)	0 (0 %) 207 (100 %)			

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.6.7: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Pneumonitis

6. 233.1.1.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"

6.1. 233.1.1.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	NA [NA; NA] 0,1196
Ereignisse (%)	4 (2 %)	0 (0 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

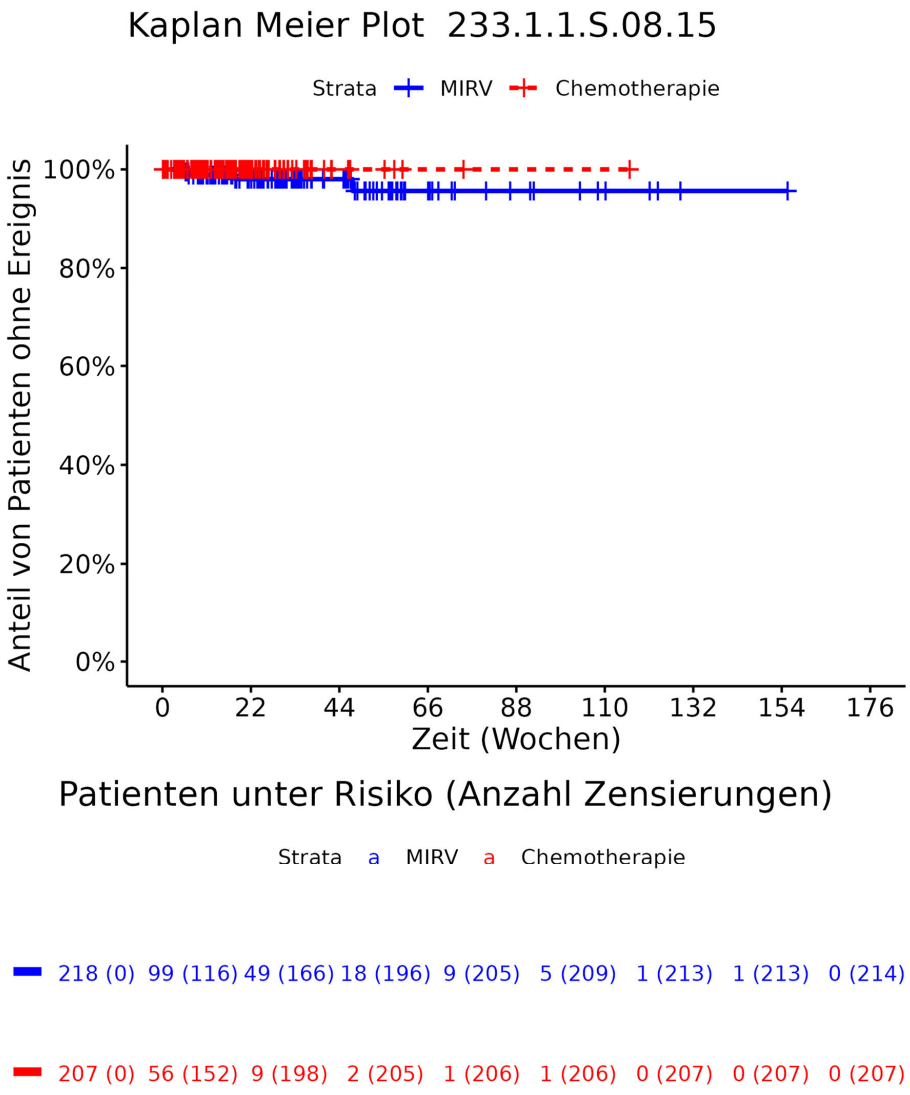
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

6.2. 233.1.1.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"
Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.7: Therapieabbruch aufgrund UE

Anhang 4-I1.7.1: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT

1. 233.1.1.S.10.02 Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%)

1.1. 233.1.1.S.10.02 Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%): Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	**218**	**207**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**0 (0 %)**	**3 (1 %)**
Bakterämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Septischer Schock (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**2 (1 %)**	**5 (2 %)**
Anämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Febrile Neutropenie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Neutropenie (PT)	1 (0,5 %)	2 (1 %)
Thrombozytopenie (PT)	1 (0,5 %)	4 (2 %)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	**0 (0 %)**	**1 (0,5 %)**
Überempfindlichkeit (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	**0 (0 %)**	**2 (1 %)**
Hypalbuminämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Hypokaliämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Hypomagnesiämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Hyponatriämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Hypophosphatämie (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**5 (2 %)**	**6 (3 %)**
Apoplektischer Insult (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	**218**	**207**
Ischämischer Schlaganfall (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Periphere Neuropathie (PT)	0 (0 %)	4 (2 %)
Neurotoxizität (PT)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Periphere sensomotorische Neuropathie (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Polyneuropathie (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Tremor (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Augenerkrankungen (SOC)	**5 (2 %)**	**0 (0 %)**
Mikrozysten des Kornealepithels (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Trockenes Auge (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Keratopathie (PT)	2 (1 %)	0 (0 %)
Photophobie (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Sehen verschwommen (PT)	4 (2 %)	0 (0 %)
Herzerkrankungen (SOC)	**1 (0,5 %)**	**1 (0,5 %)**
Kardiopulmonales Versagen (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Koronare Herzerkrankung (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**12 (6 %)**	**6 (3 %)**
Akutes Atemnotsyndrom (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Dyspnoe (PT)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Belastungsdyspnö (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Organisierende Pneumonie (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Pleuraerguss (PT)	2 (1 %)	1 (0,5 %)
Pneumonitis (PT)	7 (3 %)	0 (0 %)
Pulmonale Embolie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Lungenödem (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	**218**	**207**
Respiratorische Insuffizienz (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**3 (1 %)**	**8 (4 %)**
Abdominalschmerz (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)
Kolitis (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Diarrhö (PT)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Darmobstruktion (PT)	1 (0,5 %)	2 (1 %)
Übelkeit (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Rektalblutung (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Subileus (PT)	1 (0,5 %)	2 (1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**0 (0 %)**	**2 (1 %)**
Nageldystrophie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Nageltoxizität (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**0 (0 %)**	**1 (0,5 %)**
Spondylitis (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**1 (0,5 %)**	**5 (2 %)**
Ermüdung (PT)	0 (0 %)	3 (1 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Fieber (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Untersuchungen (SOC)	**0 (0 %)**	**4 (2 %)**
Bikarbonat im Blut erniedrigt (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Carbohydrate-Antigen 125 erhöht (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Sauerstoffsättigung erniedrigt (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	**218**	**207**
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.7.2: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse

2. 233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE

2.1. 233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	0,44 [0,246; 0,779] 0,0042
Ereignisse (%)	25 (11 %)	31 (15 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	79,14 [55,286; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

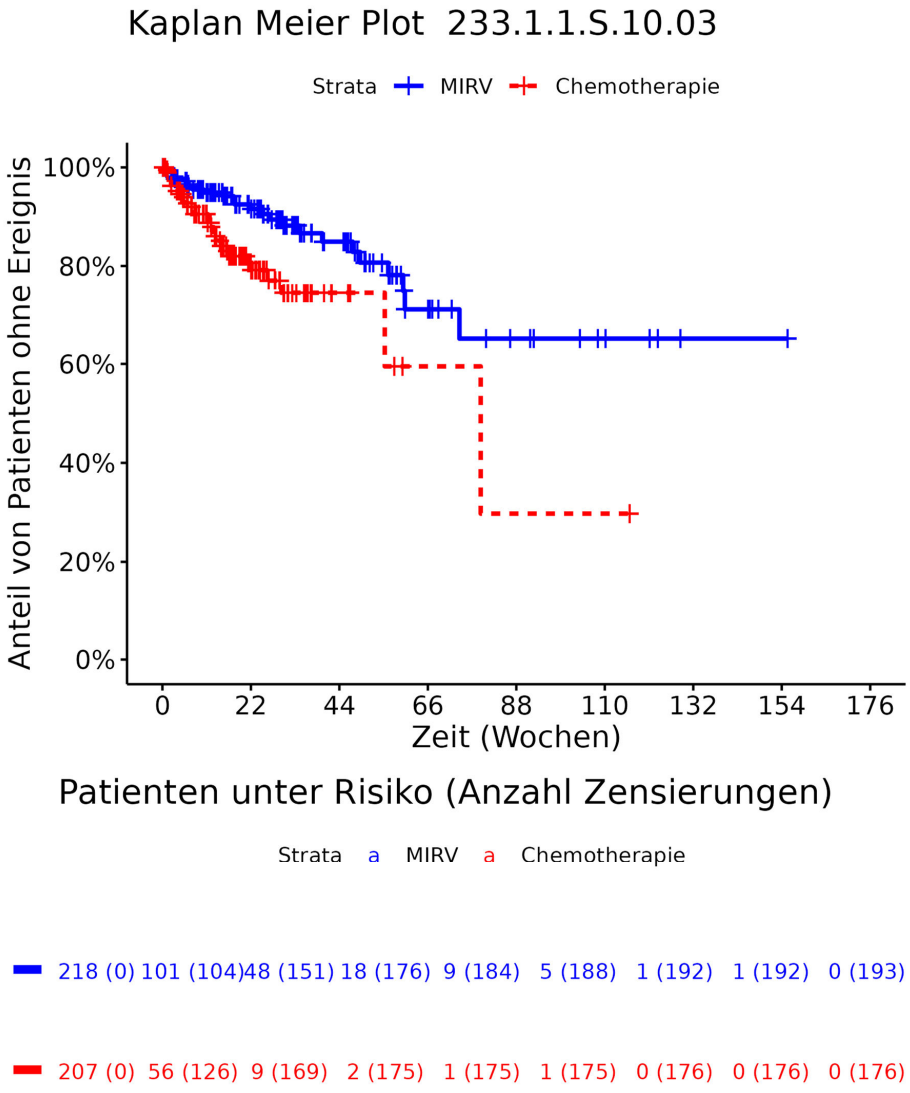
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.7.3: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Interaktionstest

Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1161
Region	0,3126
Stadium bei der Diagnose	0,3205
BRCA Status	0,5931
Baseline ECOG PS	0,7233
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4125
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0952
Letztes Platin-freies Intervall	0,0678
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,5032
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Alter			
< 65 Jahre	N	115	119
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	12 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [60,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,303; 1,526] 0,3517	
≥ 65 Jahre	N	103	88
	Ereignisse, n (%)	12 (12 %)	19 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	55,29 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,139; 0,637] 0,0014	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.5.233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Region			
USA	N	65	51
	Ereignisse, n (%)	5 (8 %)	11 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	55,29 [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,093; 0,790] 0,0120	
Rest der Welt	N	153	156
	Ereignisse, n (%)	20 (13 %)	20 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [60,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,269; 1,011] 0,0539	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.6.233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	141	144
	Ereignisse, n (%)	15 (11 %)	24 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [60,286; NA]	79,14 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,164; 0,647] 0,0010	
IV	N	72	60
	Ereignisse, n (%)	10 (14 %)	7 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,143; NA]	NA [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,310; 2,213] 0,7075	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.7.233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
BRCA Status			
Positiv	N	27	35
	Ereignisse, n (%)	5 (19 %)	5 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	56,14 [34,143; NA]	NA [14,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,091; 1,866] 0,2370	
Negativ/Unbekannt	N	191	172
	Ereignisse, n (%)	20 (10 %)	26 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	79,14 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,234; 0,783] 0,0055	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.8.233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Baseline ECOG PS			
0	N	128	113
	Ereignisse, n (%)	11 (9 %)	14 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	79,14 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,145; 0,788] 0,0113	
1	N	90	91
	Ereignisse, n (%)	14 (16 %)	16 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	73,86 [59,857; NA]	55,29 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,278; 1,198] 0,1395	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.9. 233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1	N	31	29
	Ereignisse, n (%)	3 (10 %)	2 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	NA [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,026; 3,223] 0,2940	
2	N	89	83
	Ereignisse, n (%)	10 (11 %)	8 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [49,143; NA]	55,29 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,278; 1,907] 0,5206	
3	N	98	95
	Ereignisse, n (%)	12 (12 %)	21 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	79,14 [29,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,160; 0,695] 0,0026	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.10. 233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	134	132
	Ereignisse, n (%)	19 (14 %)	17 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [60,286; NA]	NA [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,327; 1,283] 0,2149	
Nein	N	84	75
	Ereignisse, n (%)	6 (7 %)	14 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	79,14 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,072; 0,561] 0,0010	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.11. 233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	83	91
	Ereignisse, n (%)	6 (7 %)	19 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	55,29 [29,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,090; 0,570] 0,0006	
> 3 Monate	N	135	116
	Ereignisse, n (%)	19 (14 %)	12 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [60,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,71 [0,326; 1,562] 0,4019	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

2.12. 233.1.1.S.10.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	80	76
	Ereignisse, n (%)	8 (10 %)	6 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [60,286; NA]	79,14 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,178; 1,641] 0,2850	
Paclitaxel	N	88	82
	Ereignisse, n (%)	12 (14 %)	15 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	NA [29,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,241; 1,208] 0,1286	
Topotecan	N	50	49
	Ereignisse, n (%)	5 (10 %)	10 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [34,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,115; 1,009] 0,0437	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.8: UE, die zum Tod führen

Anhang 4-I1.8.1: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führen nach SOC und PT

1. 233.1.1.S.11.02 Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT

1.1. 233.1.1.S.11.02 Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	218	207	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**0 (0 %)**	**2 (1 %)**	**0,67 [0,190; 2,330] 0,5246**	**0,66 [0,179; 2,391] 0,5221**	**-0,01 [-0,022; 0,004] 0,1760**
Clostridium difficile-Kolitis (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,81 [0,218; 2,974] 0,7458	0,80 [0,207; 3,080] 0,7442	-0,00 [-0,012; 0,005] 0,3667
Septischer Schock (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,78 [0,214; 2,837] 0,7042	0,77 [0,204; 2,926] 0,7049	-0,00 [-0,014; 0,005] 0,3151
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	**0 (0 %)**	**1 (0,5 %)**	**0,77 [0,213; 2,805] 0,6961**	**0,77 [0,203; 2,902] 0,6972**	**-0,01 [-0,015; 0,005] 0,3073**
Ovarialkrebs (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,77 [0,213; 2,805] 0,6961	0,77 [0,203; 2,902] 0,6972	-0,01 [-0,015; 0,005] 0,3073
Herzerkrankungen (SOC)	**1 (0,5 %)**	**0 (0 %)**	**1,22 [0,335; 4,464] 0,7601**	**1,23 [0,325; 4,653] 0,7607**	**0,00 [-0,004; 0,014] 0,3098**
Kardiopulmonales Versagen (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,22 [0,335; 4,464] 0,7601	1,23 [0,325; 4,653] 0,7607	0,00 [-0,004; 0,014] 0,3098
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**2 (1 %)**	**1 (0,5 %)**	**1,81 [0,172; 19,012] 0,6222**	**1,81 [0,167; 19,598] 0,6266**	**0,00 [-0,012; 0,020] 0,6165**

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**218**	**207**	**RR**	**OR**	**ARR**
Akutes Atemnotsyndrom (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,77 [0,214; 2,795] 0,6943	0,77 [0,203; 2,900] 0,6954	-0,01 [-0,015; 0,005] 0,3055
Dyspnoe (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,21 [0,329; 4,438] 0,7756	1,21 [0,319; 4,620] 0,7754	0,00 [-0,004; 0,013] 0,3259
Respiratorische Insuffizienz (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,22 [0,335; 4,464] 0,7601	1,23 [0,325; 4,653] 0,7607	0,00 [-0,004; 0,014] 0,3098
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**2 (1 %)**	**0 (0 %)**	**1,45 [0,414; 5,067] 0,5628**	**1,46 [0,404; 5,296] 0,5620**	**0,01 [-0,004; 0,022] 0,1602**
Darmobstruktion (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,22 [0,332; 4,451] 0,7680	1,22 [0,322; 4,636] 0,7682	0,00 [-0,004; 0,014] 0,3178
Subileus (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,21 [0,329; 4,438] 0,7756	1,21 [0,319; 4,620] 0,7754	0,00 [-0,004; 0,013] 0,3259
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	**0 (0 %)**	**1 (0,5 %)**	**0,78 [0,214; 2,866] 0,7117**	**0,78 [0,205; 2,948] 0,7119**	**-0,00 [-0,014; 0,005] 0,3224**
Nierenversagen (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,78 [0,214; 2,866] 0,7117	0,78 [0,205; 2,948] 0,7119	-0,00 [-0,014; 0,005] 0,3224

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

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.

Anhang 4-I1.8.2: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen: Analyse

2. 233.1.1.S.11.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE

2.1. 233.1.1.S.11.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**218**	**207**	
Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE			
n (%)	218 (100 %)	207 (100 %)	0,72 [0,191; 2,739] 0,6330
Ereignisse (%)	4 (2 %)	5 (2 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

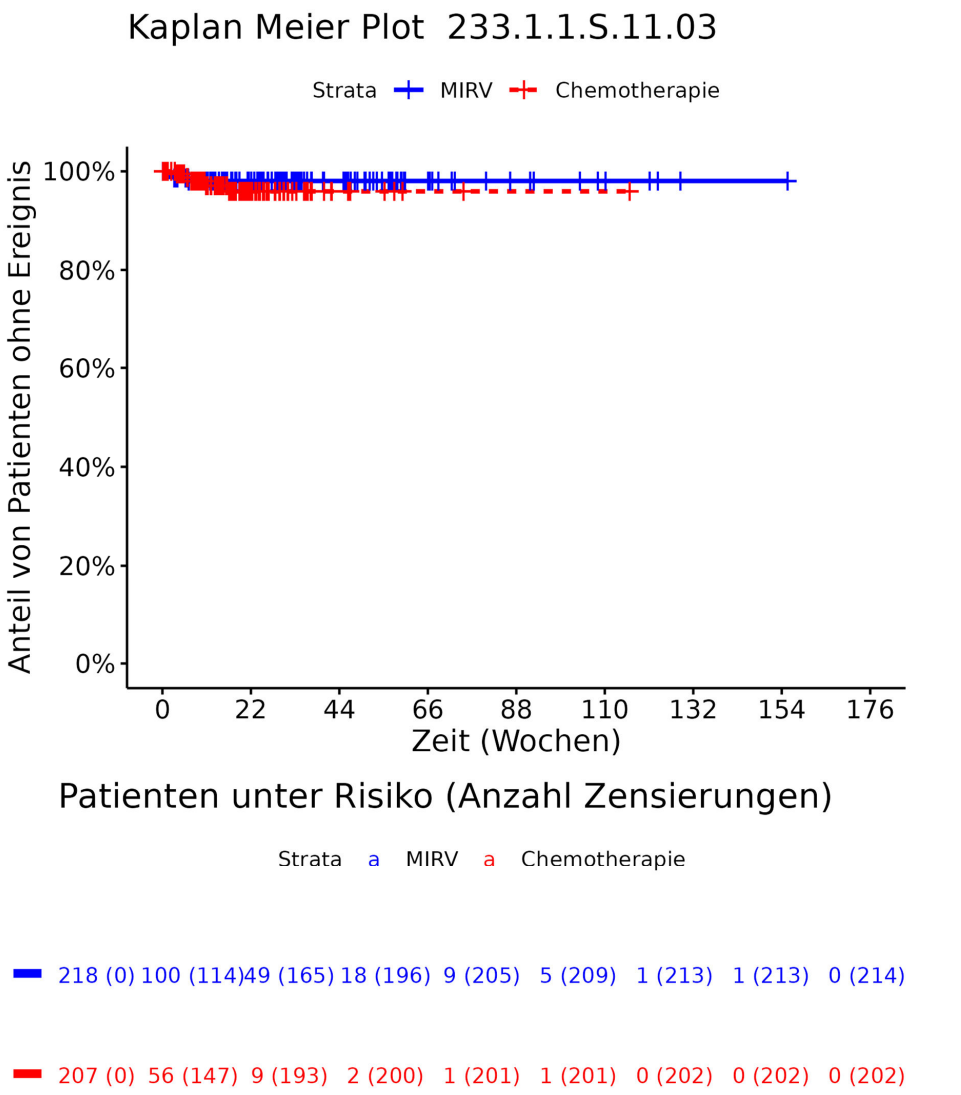
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.1.S.11.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I1.8.3: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen nach SOC und PT

3. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT

3.1. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	218	207	
Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] 0,2039**
Clostridium difficile-Kolitis (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,4795
Septischer Schock (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,2801
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] 0,1775**
Ovarialkrebs (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,1775
Herzerkrankungen (SOC)	**1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] 0,3415**
Kardiopulmonales Versagen (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,3415
Erkrankungen der Atemwege, des	**2 (1 %) NA**	**1 (0,5 %) NA**	**1,67 [0,151; 18,538] 0,6671**

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**218**	**207**	
Brustraums und Mediastinums (SOC)	**[NA; NA] (Wochen)**	**[NA; NA] (Wochen)**	
Akutes Atemnotsyndrom (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,2733
Dyspnoe (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,3961
Respiratorische Insuffizienz (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,3245
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] 0,2129**
Darmobstruktion (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,3613
Subileus (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,3961
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] 0,3245**
Nierenversagen (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,3245

Analysepopulation: Safety

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024

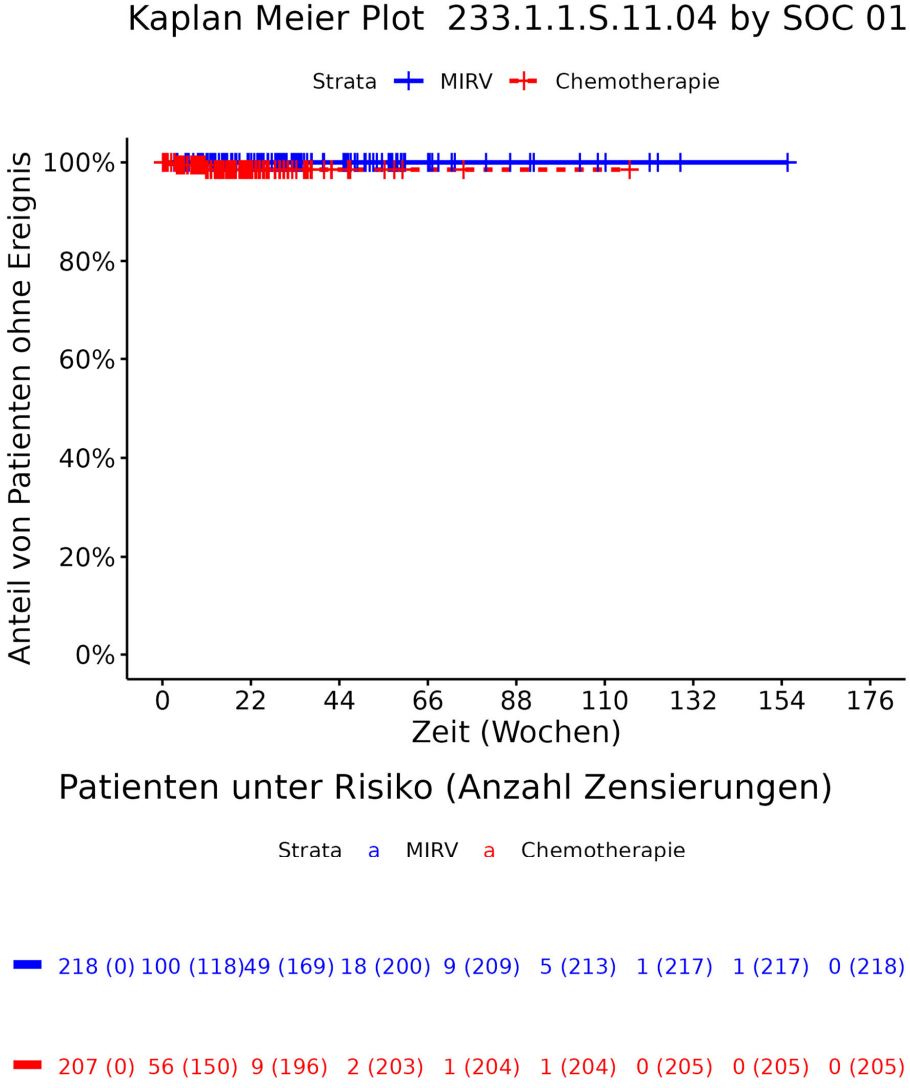
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

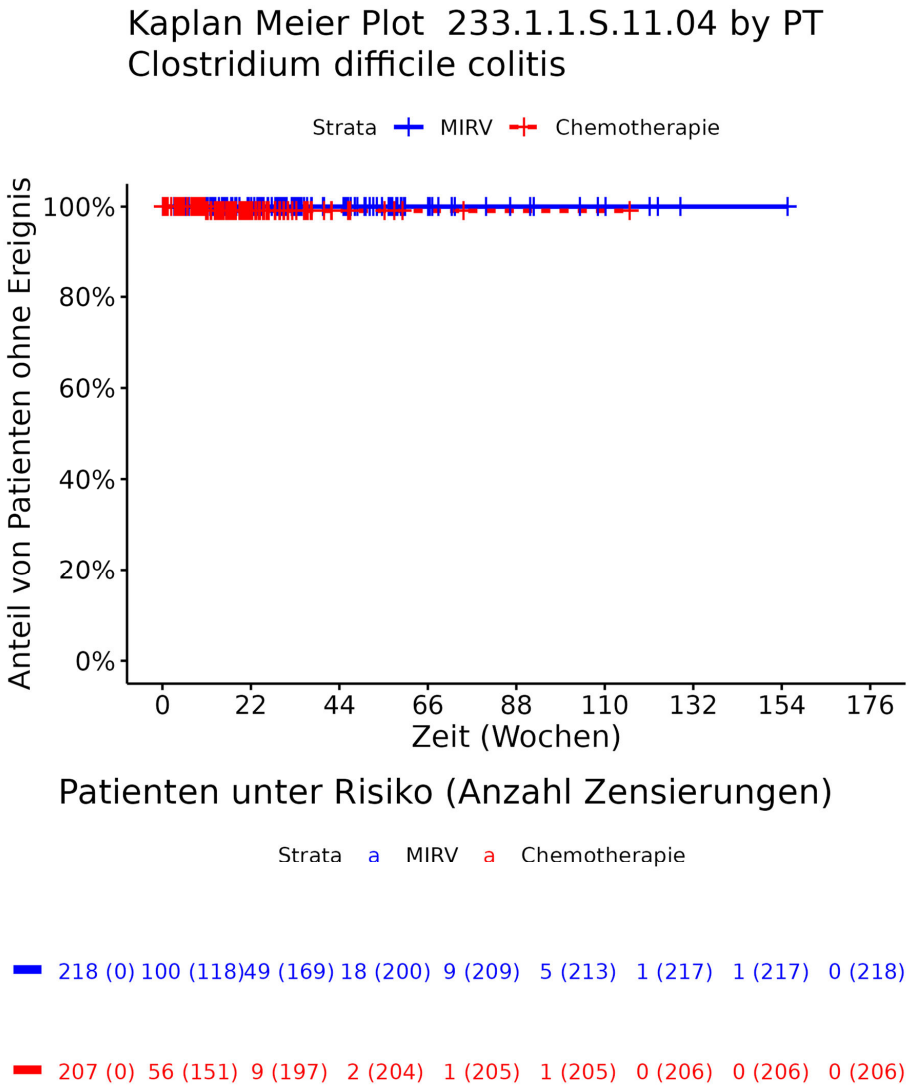
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			

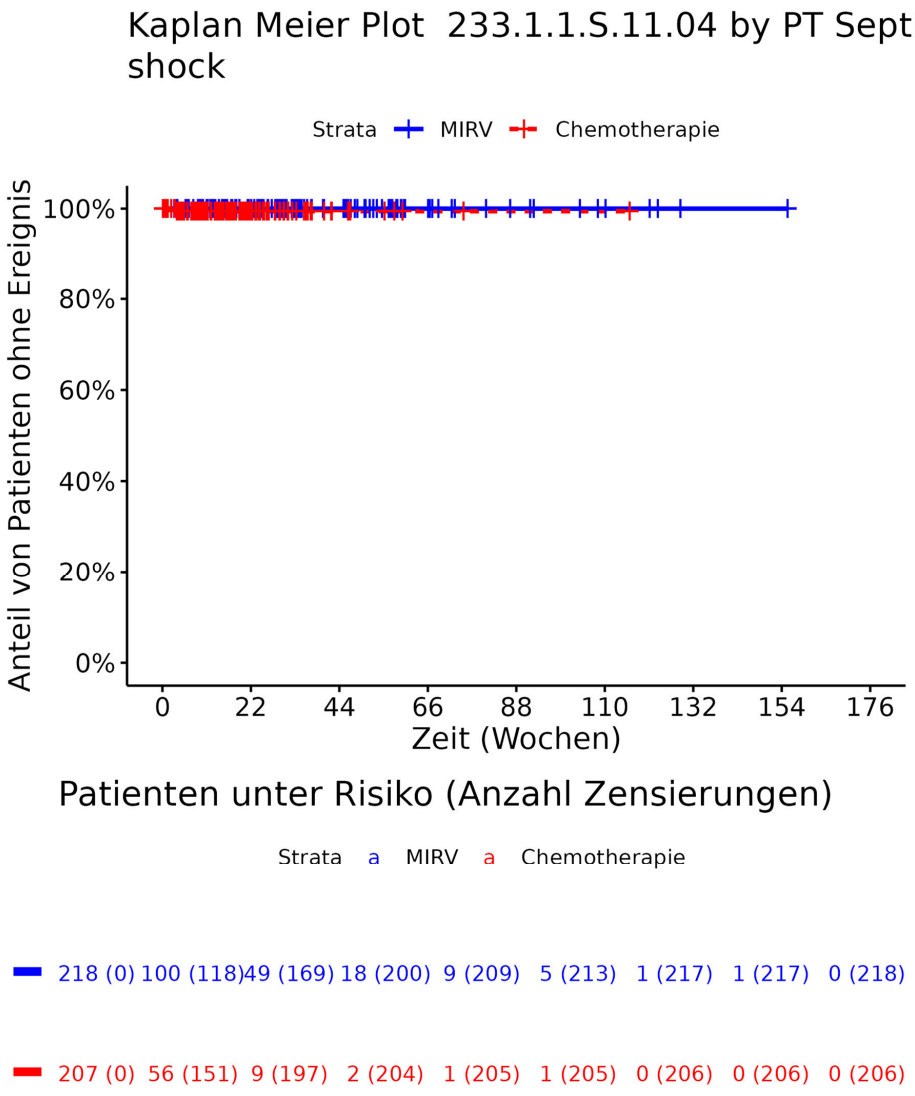
3.2. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



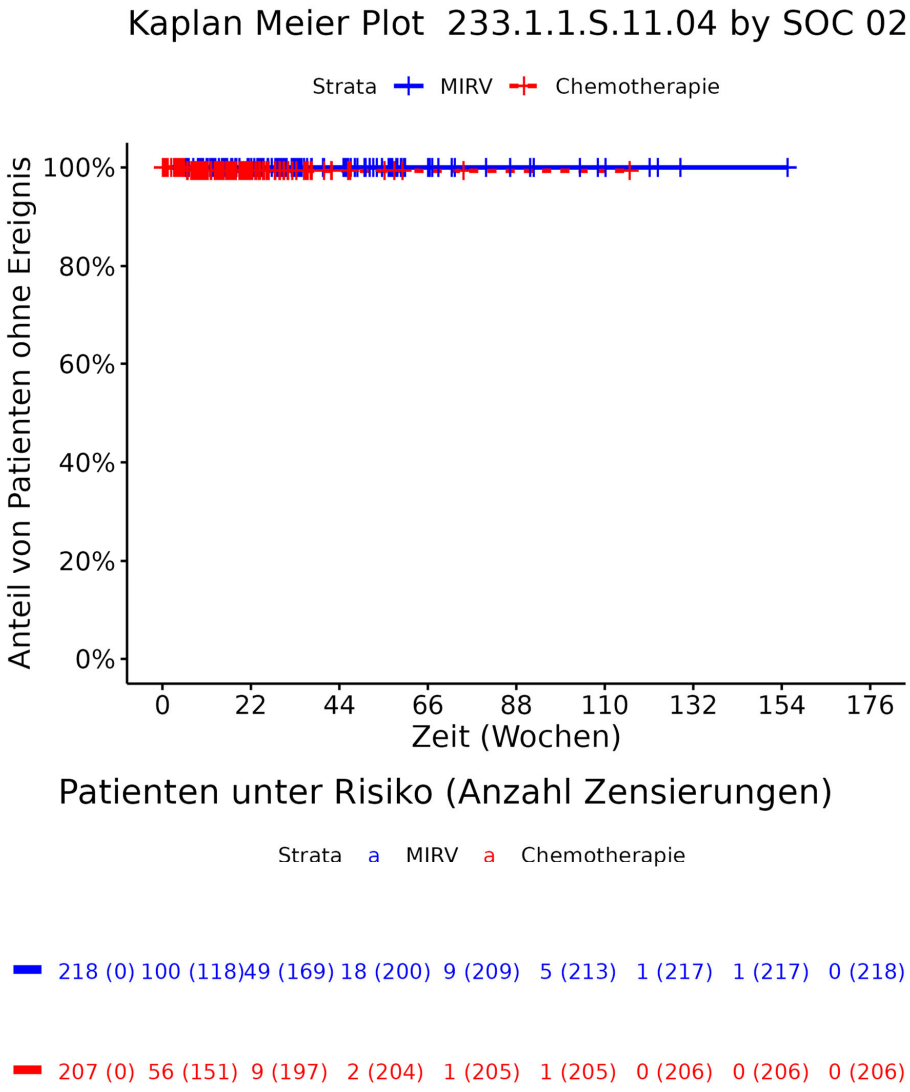
3.3. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Clostridium difficile-Kolitis: Kaplan-Meier-Plot



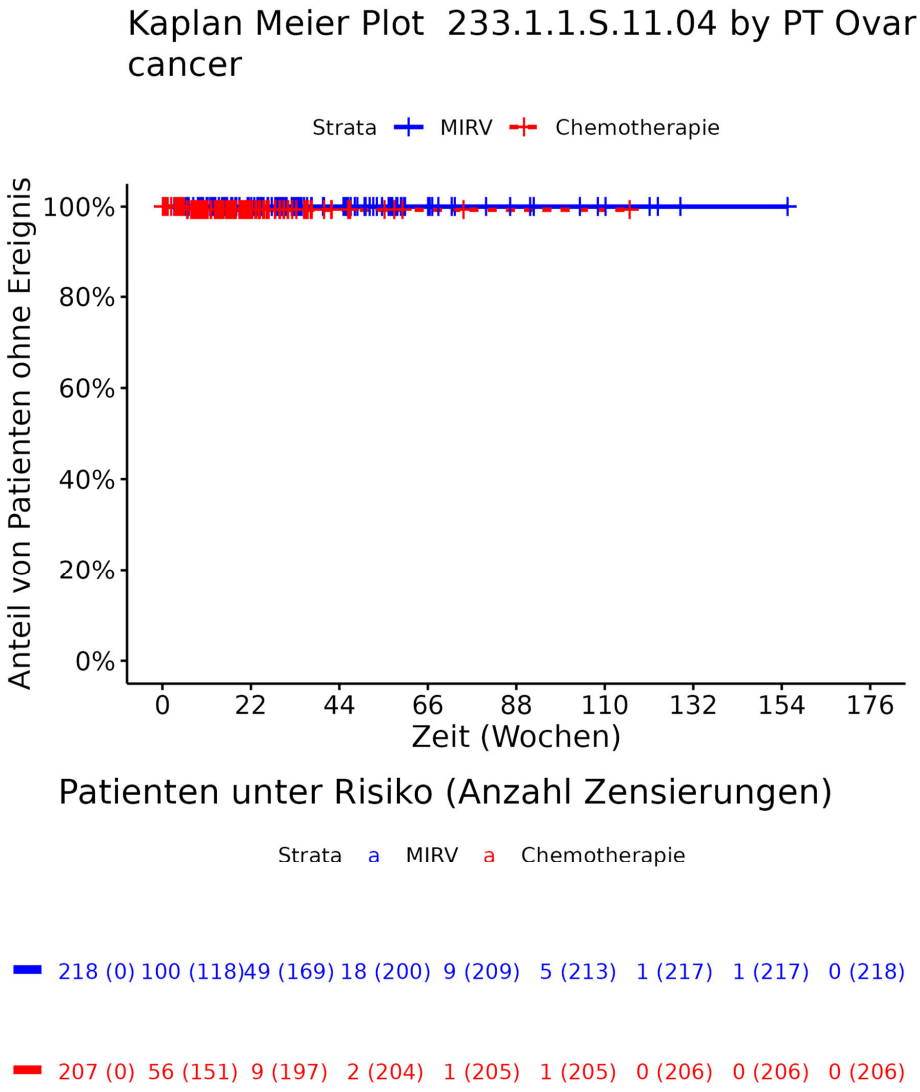
3.4. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Septischer Schock: Kaplan-Meier-Plot



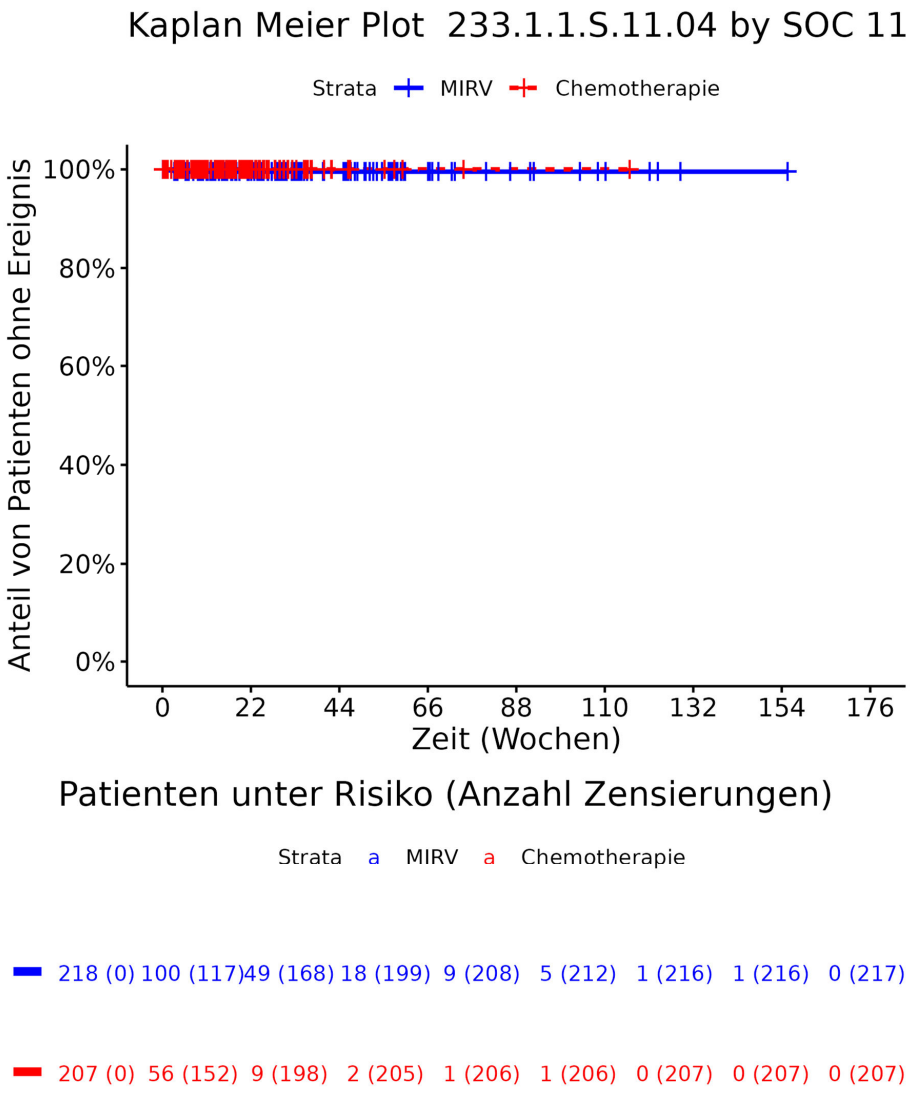
3.5. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



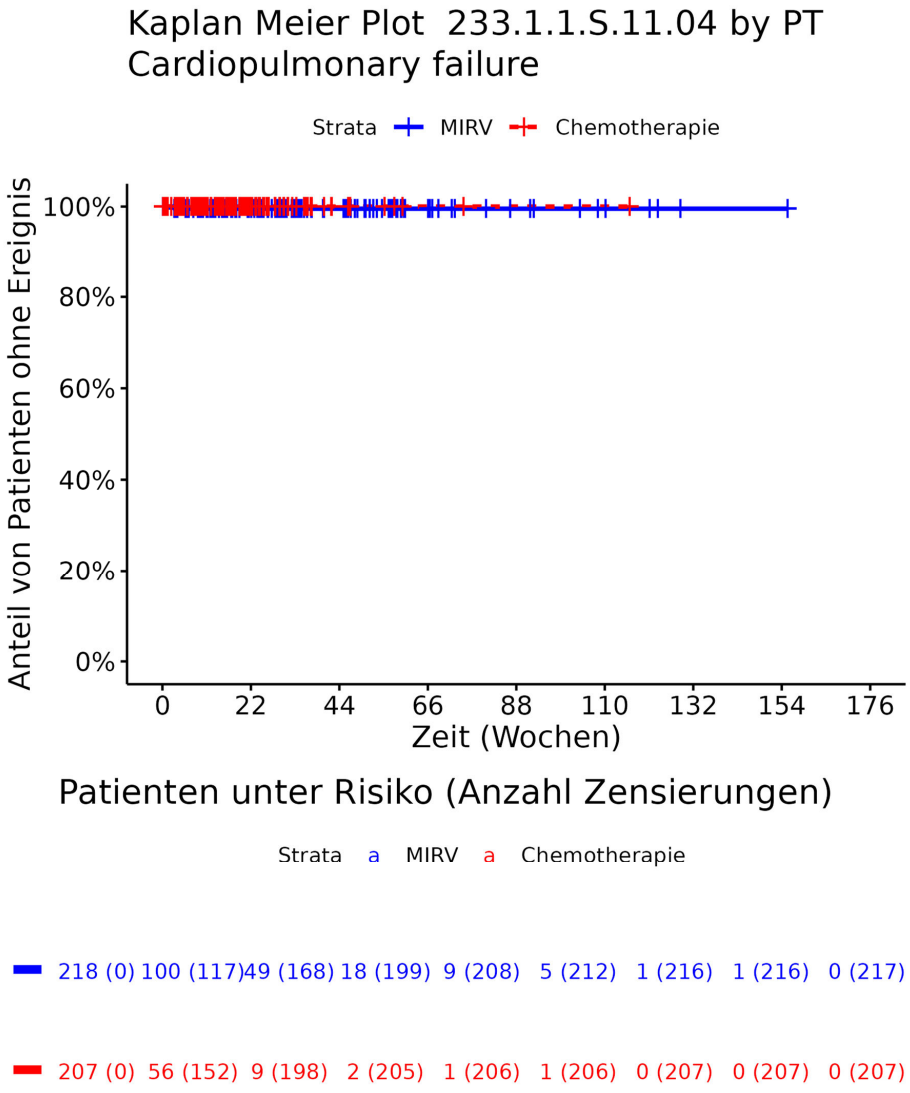
3.6. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Ovarialkrebs: Kaplan-Meier-Plot



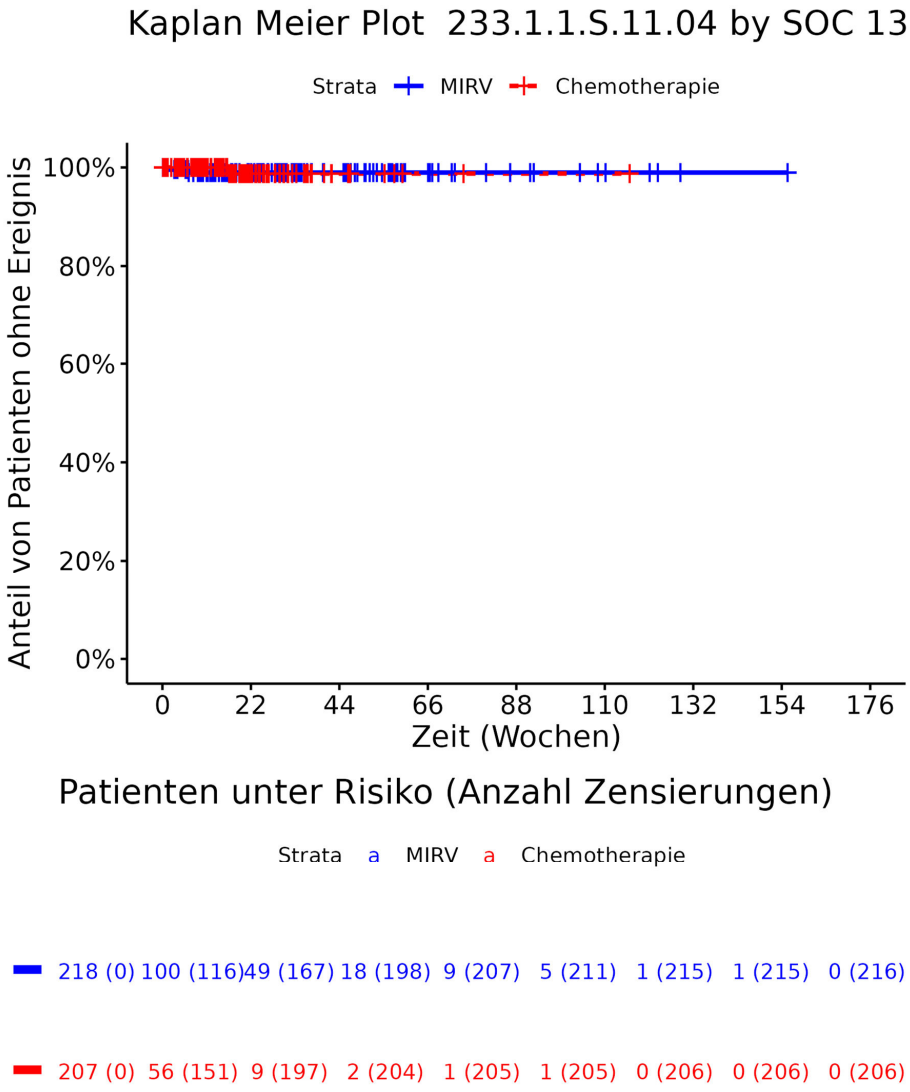
3.7. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Herzerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



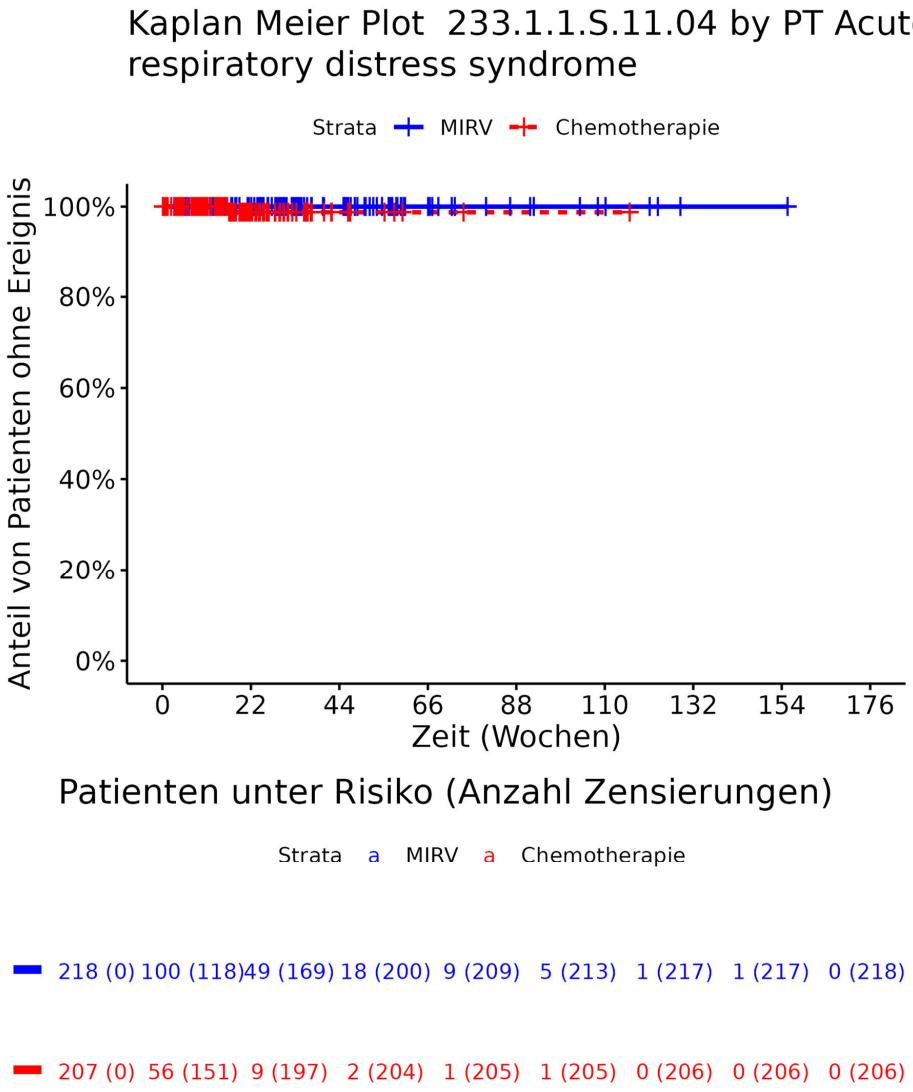
3.8. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Herzerkrankungen: Kardiopulmonales Versagen: Kaplan-Meier-Plot



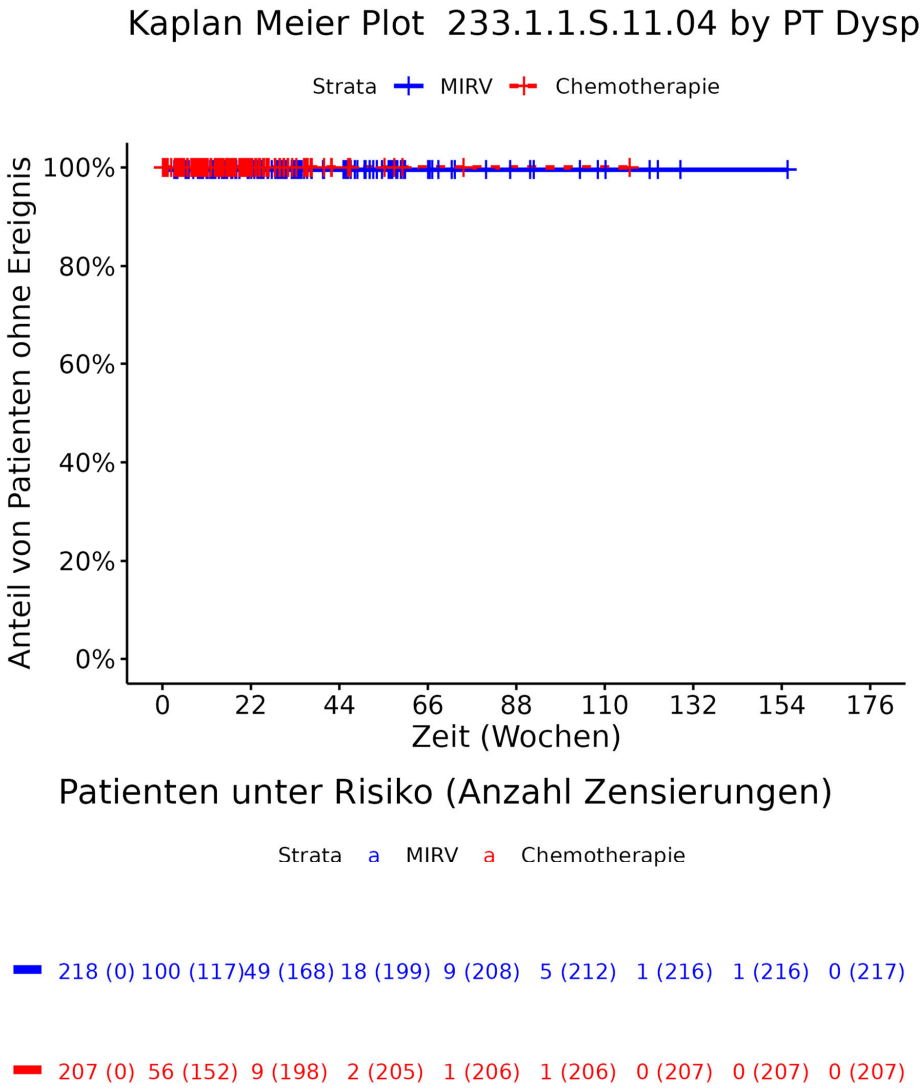
3.9. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



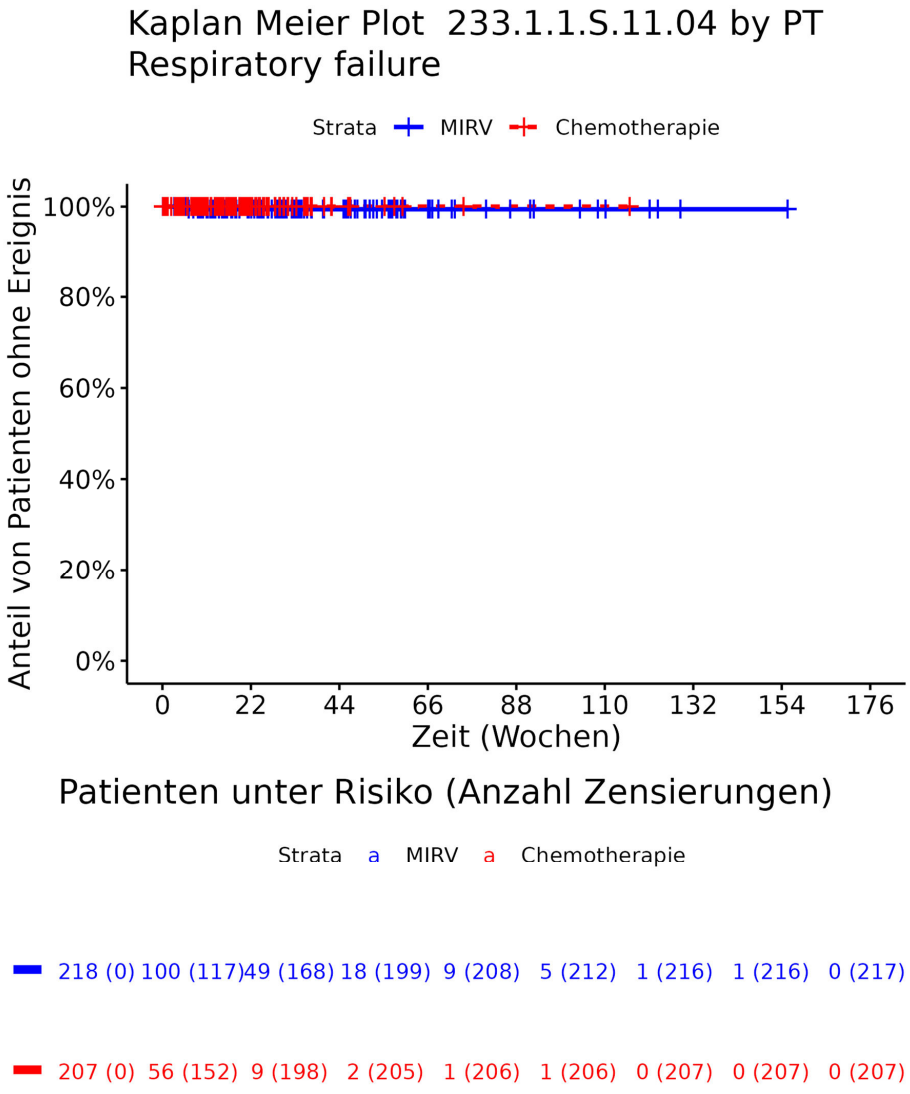
3.10. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Akutes Atemnotsyndrom: Kaplan-Meier-Plot



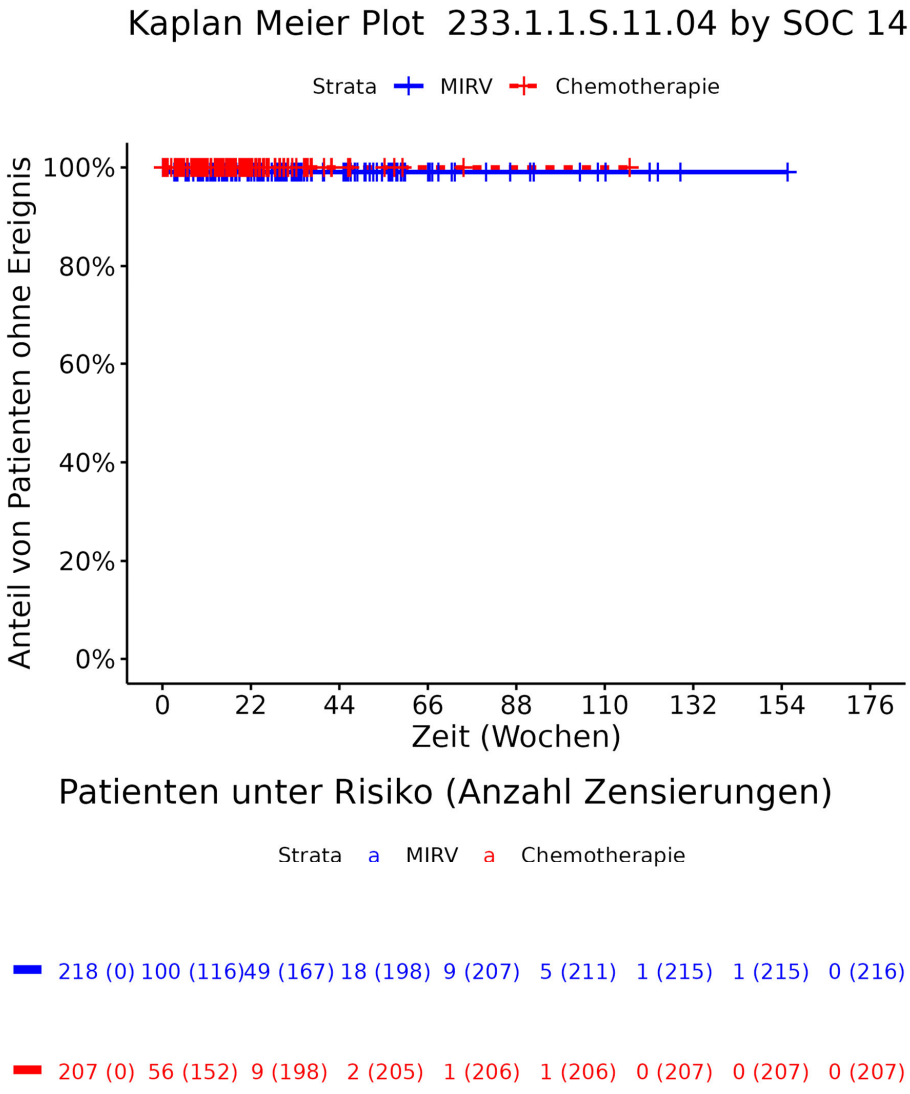
3.11. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe: Kaplan-Meier-Plot



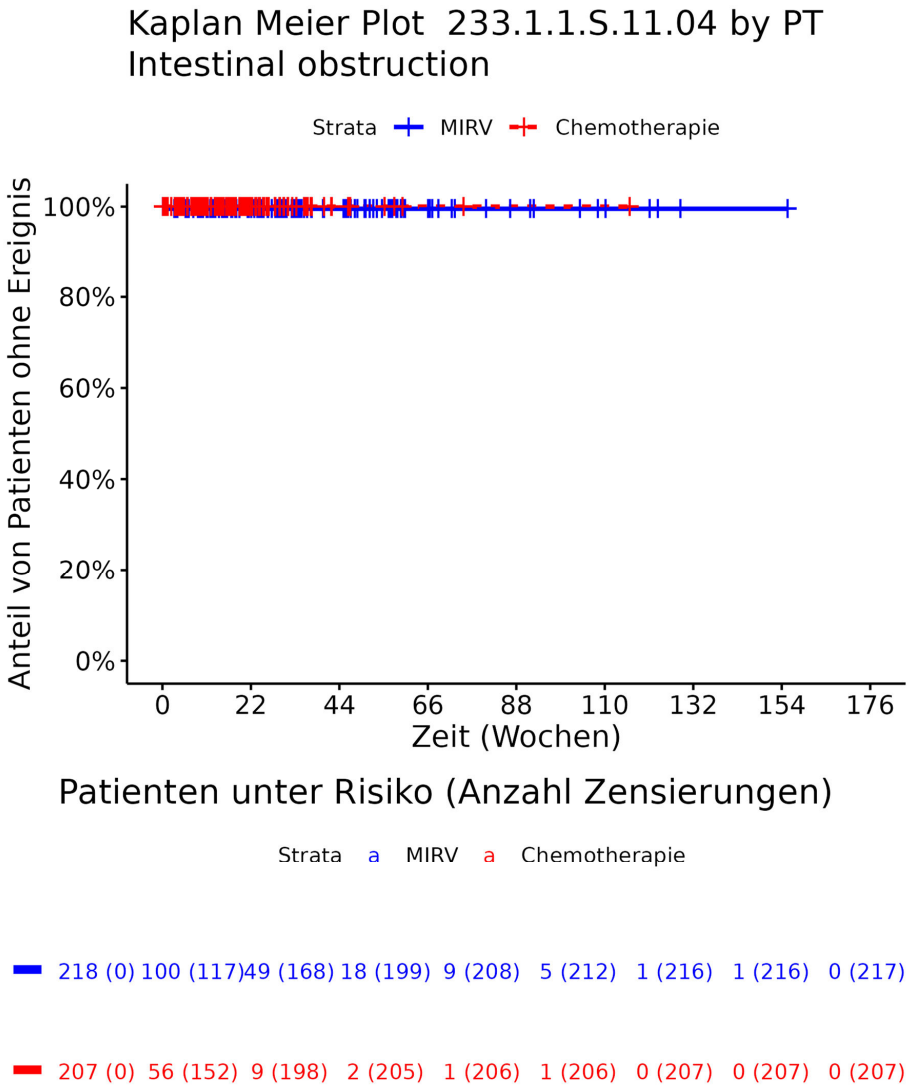
3.12. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Respiratorische Insuffizienz: Kaplan-Meier-Plot



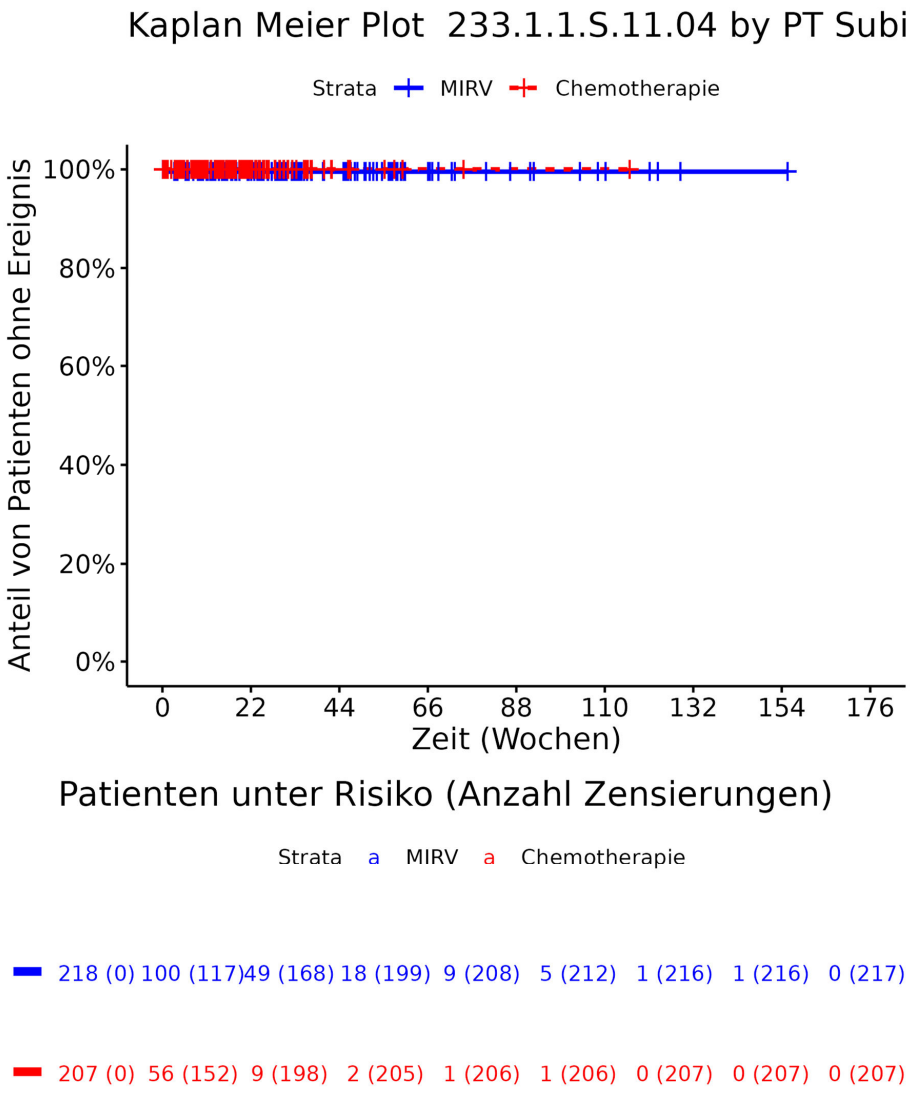
3.13. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



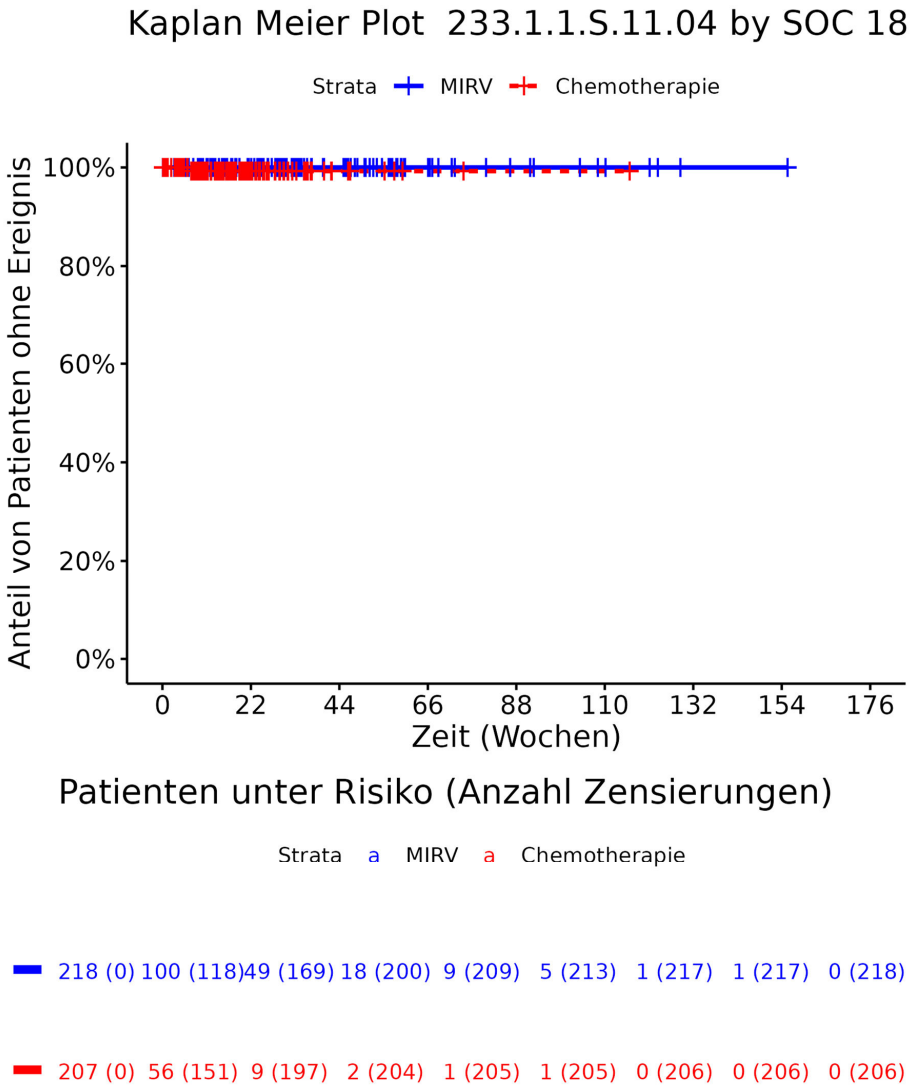
3.14. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Darmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



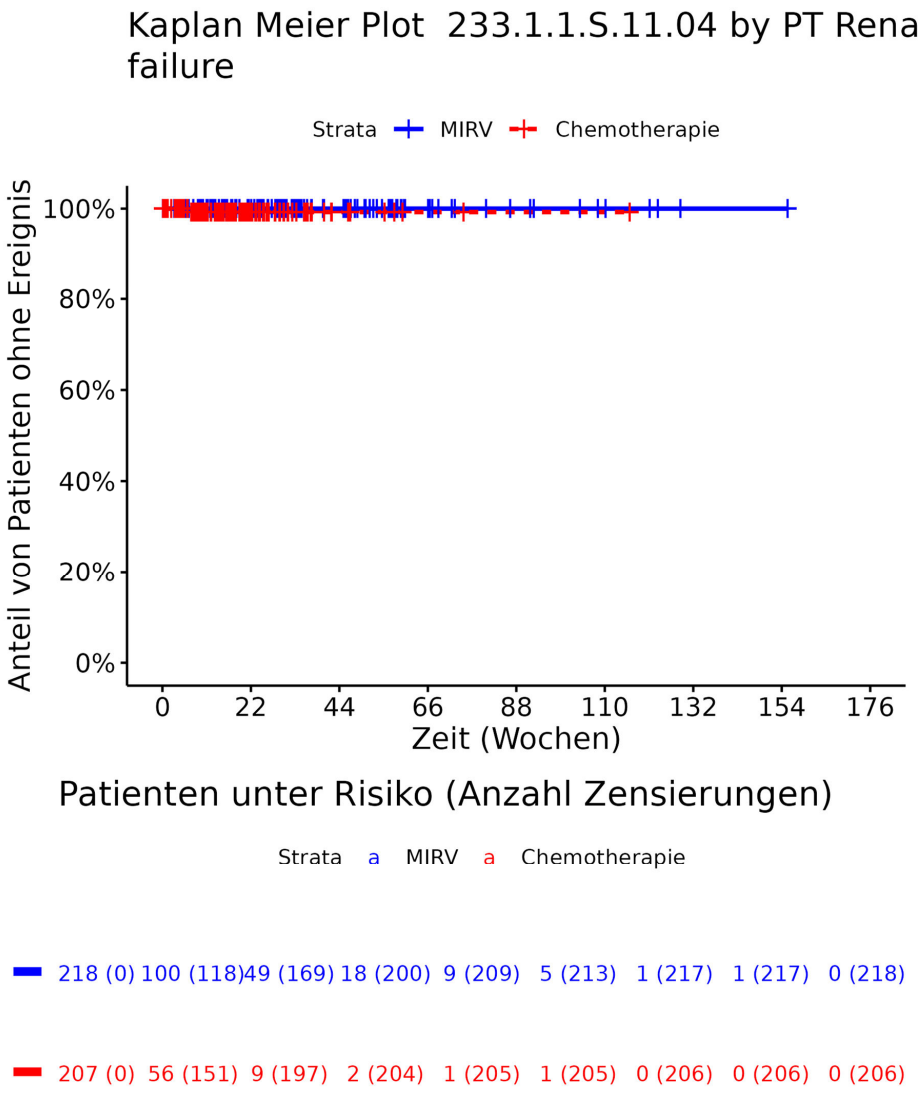
3.15. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Subileus: Kaplan-Meier-Plot



3.16. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



3.17. 233.1.1.S.11.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Nierenversagen: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2: FORWARD 1

Anhang 4-I2.1: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades

Anhang 4-I2.1.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Analyse

1. 233.1.2.S.01.02 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1. 233.1.2.S.01.02 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			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
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 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
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 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
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			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
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 Erythrodysästhesie-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 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
Knochenerkrankungen (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			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
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**

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.

Anhang 4-I2.1.2: Zeit bis zum ersten UE: Analyse

2. 233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE

2.1. 233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**79**	**32**	
Zeit bis zum ersten UE			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	1,06 [0,696; 1,628] 0,7727
Ereignisse (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,50 [0,286; 1,000]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

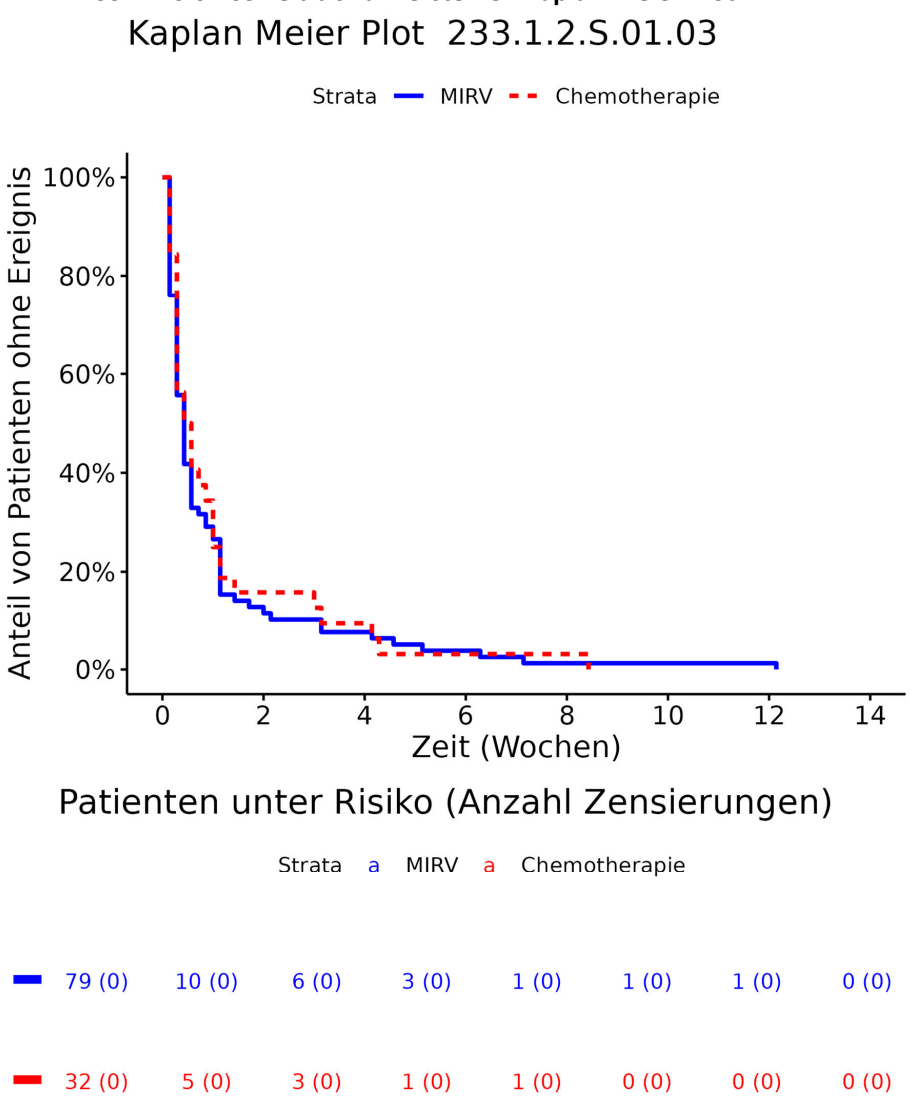
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.1.3: Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,3664
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,4203
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5829
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,7742
Letztes Platin-freies Intervall	0,0482
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Alter

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Alter			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	40 (100 %)	21 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,57 [0,286; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,30 [0,758; 2,225] 0,3355	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	39 (100 %)	11 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,29 [0,143; 0,857]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,379; 1,477] 0,4154	

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.

2.5.233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Baseline ECOG PS			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	46 (100 %)	20 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,857]	0,86 [0,286; 1,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,19 [0,702; 2,023] 0,5104	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	33 (100 %)	12 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,36 [0,143; 0,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,79 [0,398; 1,565] 0,5048	

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.

2.6.233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	51 (100 %)	19 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,43 [0,286; 0,857]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,17 [0,688; 1,996] 0,5537	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	28 (100 %)	13 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,000]	0,57 [0,286; 1,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,413; 1,627] 0,5742	

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.

2.7.233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	39 (100 %)	17 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,000]	0,57 [0,286; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,96 [0,537; 1,715] 0,8901	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	40 (100 %)	15 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,36 [0,286; 0,429]	0,43 [0,143; 1,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,08 [0,592; 1,955] 0,8103	

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.

2.8.233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	29 (100 %)	14 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,57 [0,429; 1,143]	0,43 [0,143; 0,857]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,64 [0,335; 1,227] 0,1910	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	50 (100 %)	18 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,29 [0,286; 0,429]	0,64 [0,286; 1,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [0,862; 2,605] 0,1396	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

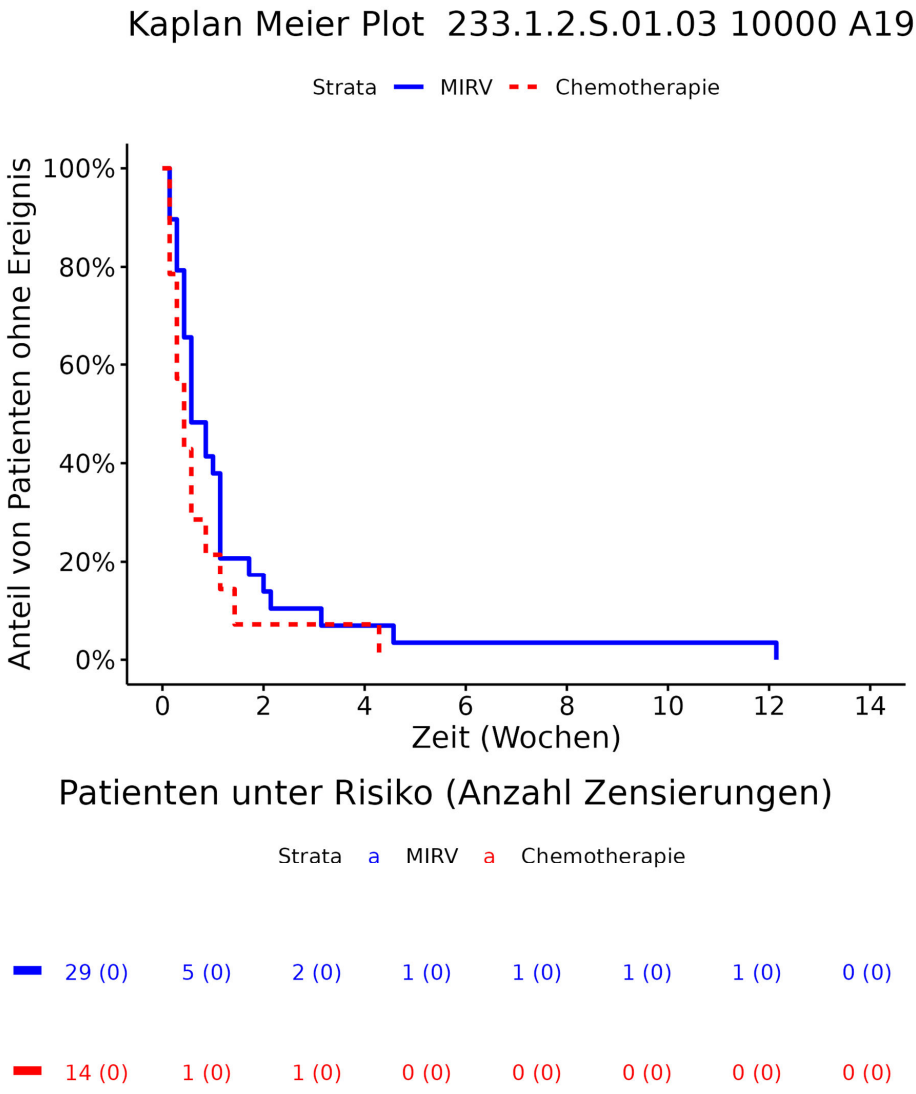
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

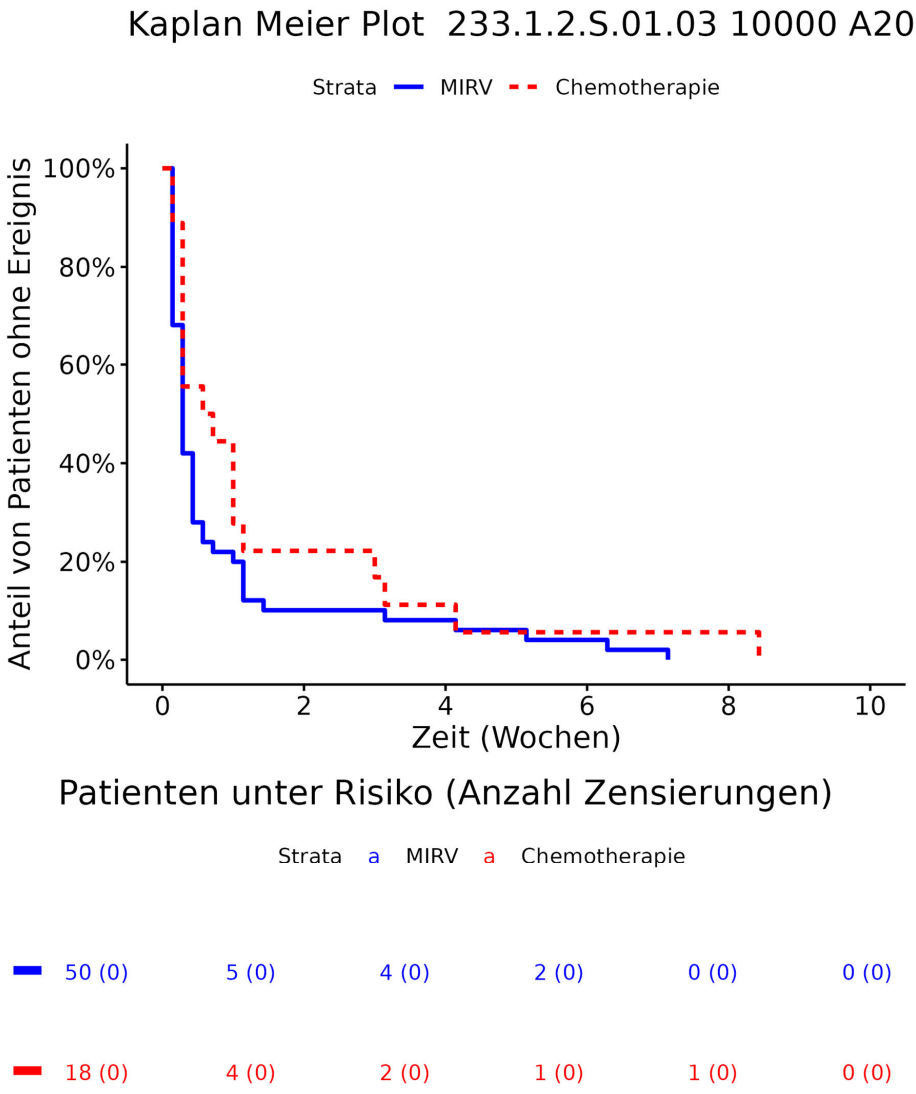
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

2.8.1. 233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Letztes Platin-freies Intervall_≤ 3 Monate



2.8.2. 233.1.2.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Letztes Platin-freies Intervall_> 3 Monate



Anhang 4-I2.1.4: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Analyse

3. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
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**
	MIRV	**Chemotherapie**	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
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**
	MIRV	**Chemotherapie**	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
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] 0,0450
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
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
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**
	MIRV	**Chemotherapie**	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
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**
	MIRV	**Chemotherapie**	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
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] 0,0852**
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
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
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

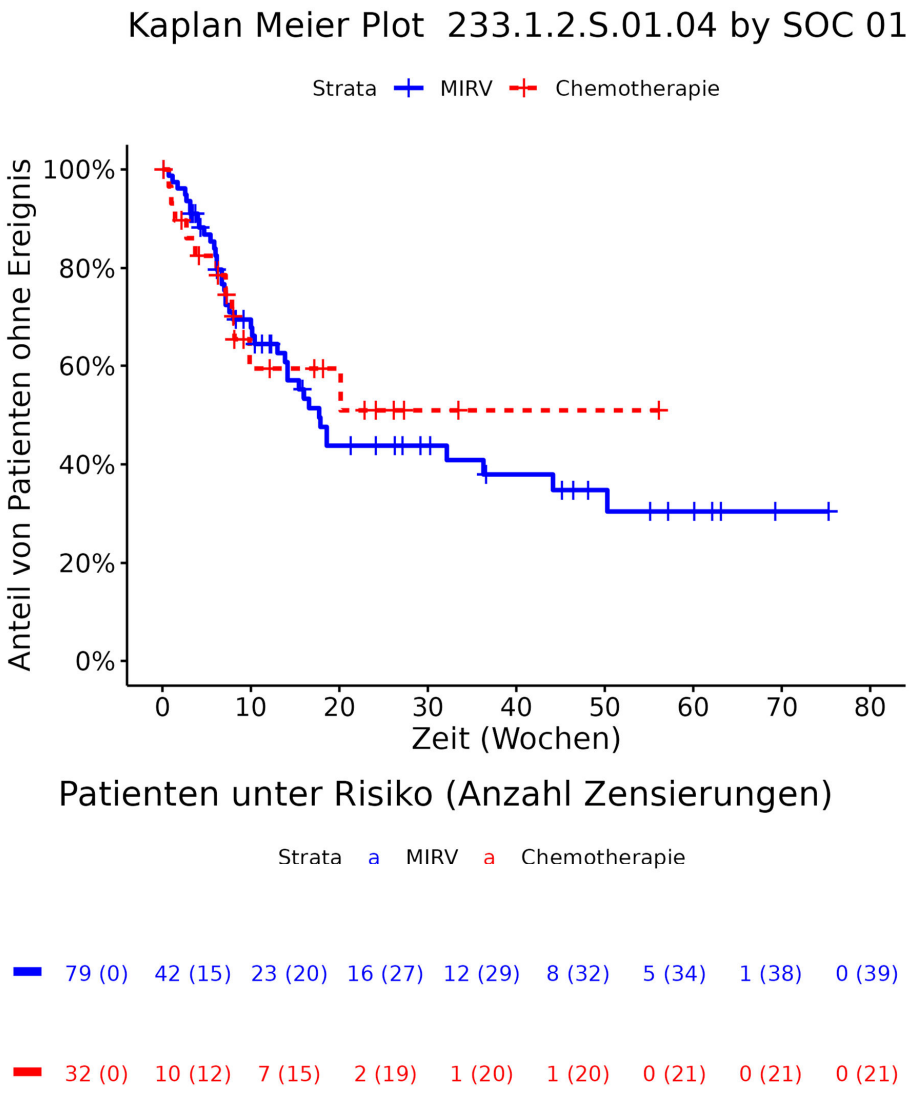
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

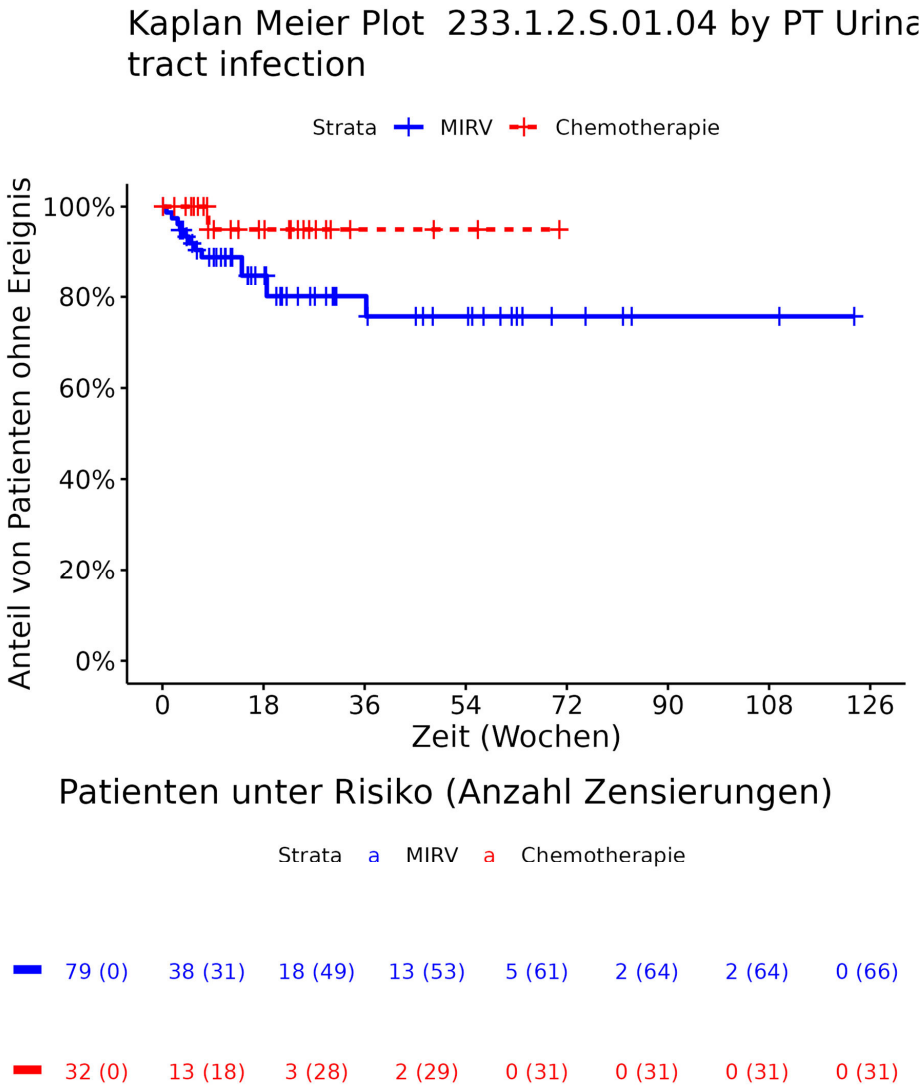
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

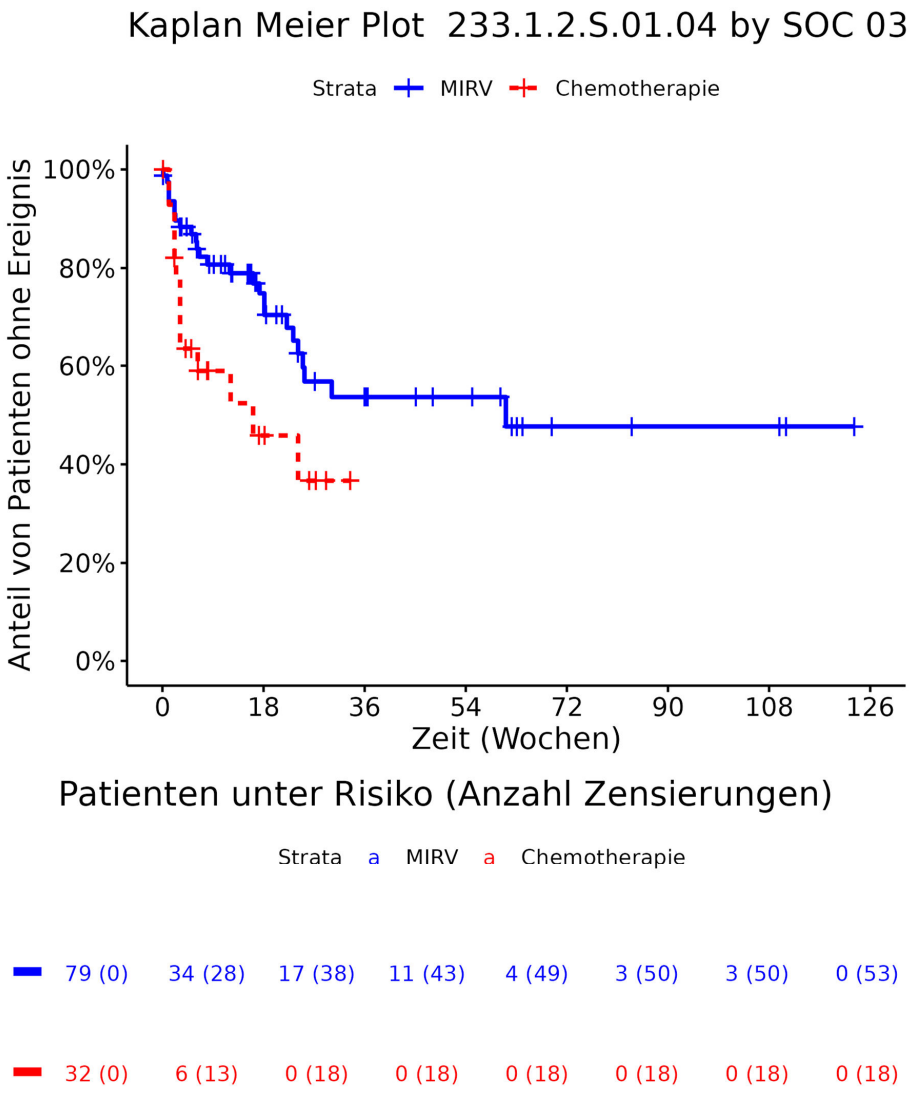
3.2. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



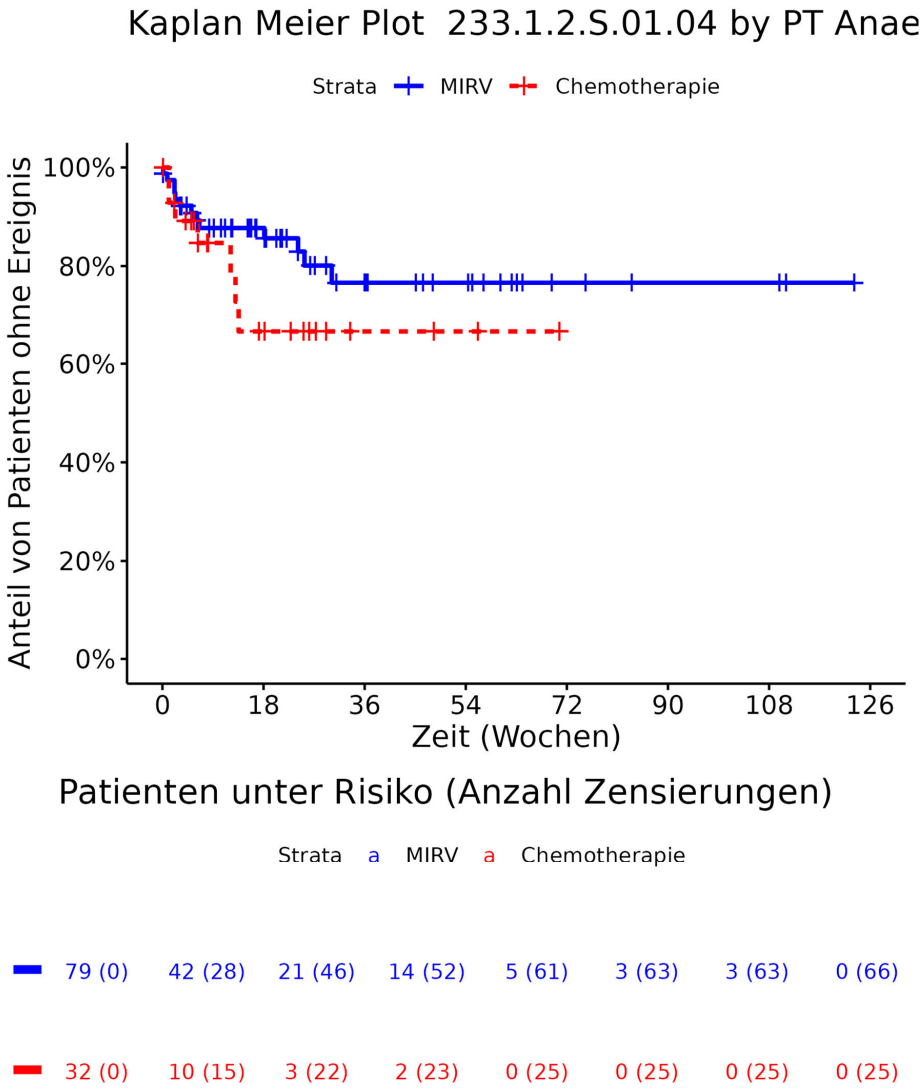
3.3. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Harnwegsinfektion: Kaplan-Meier-Plot



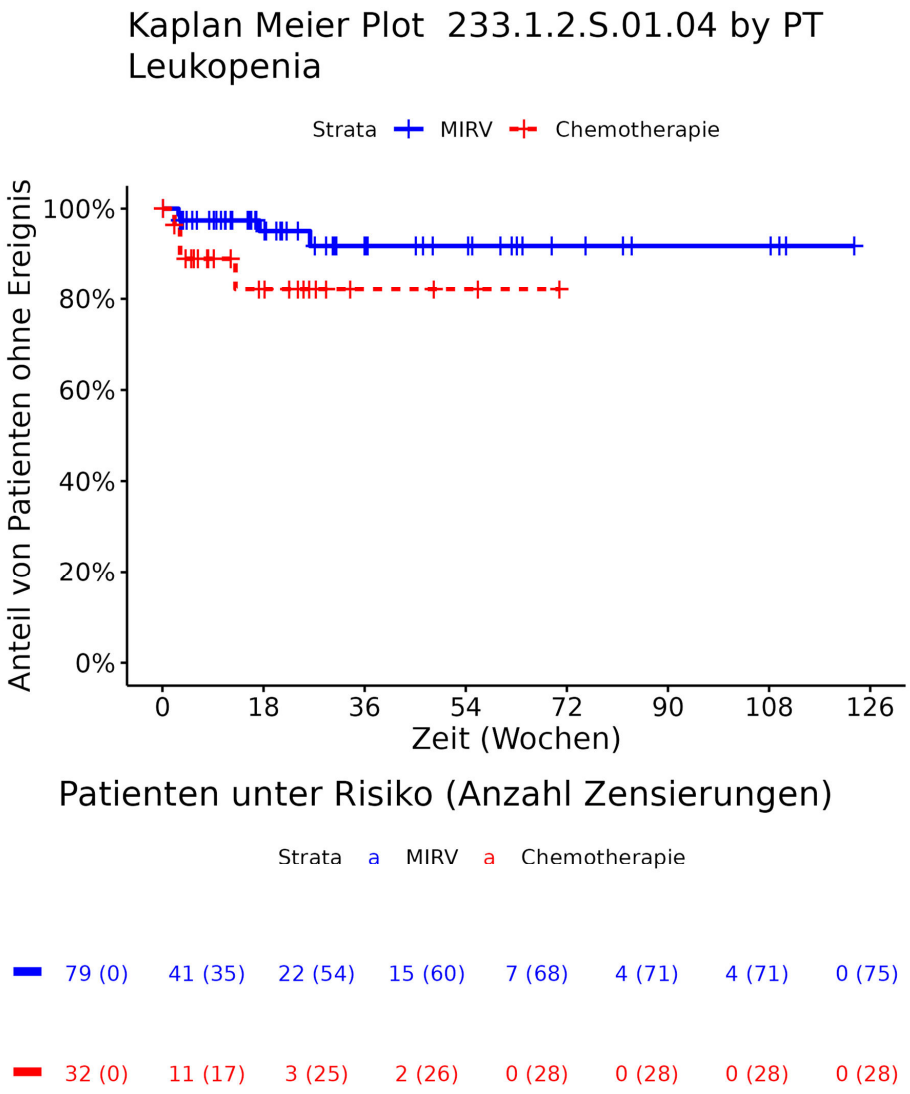
3.4. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



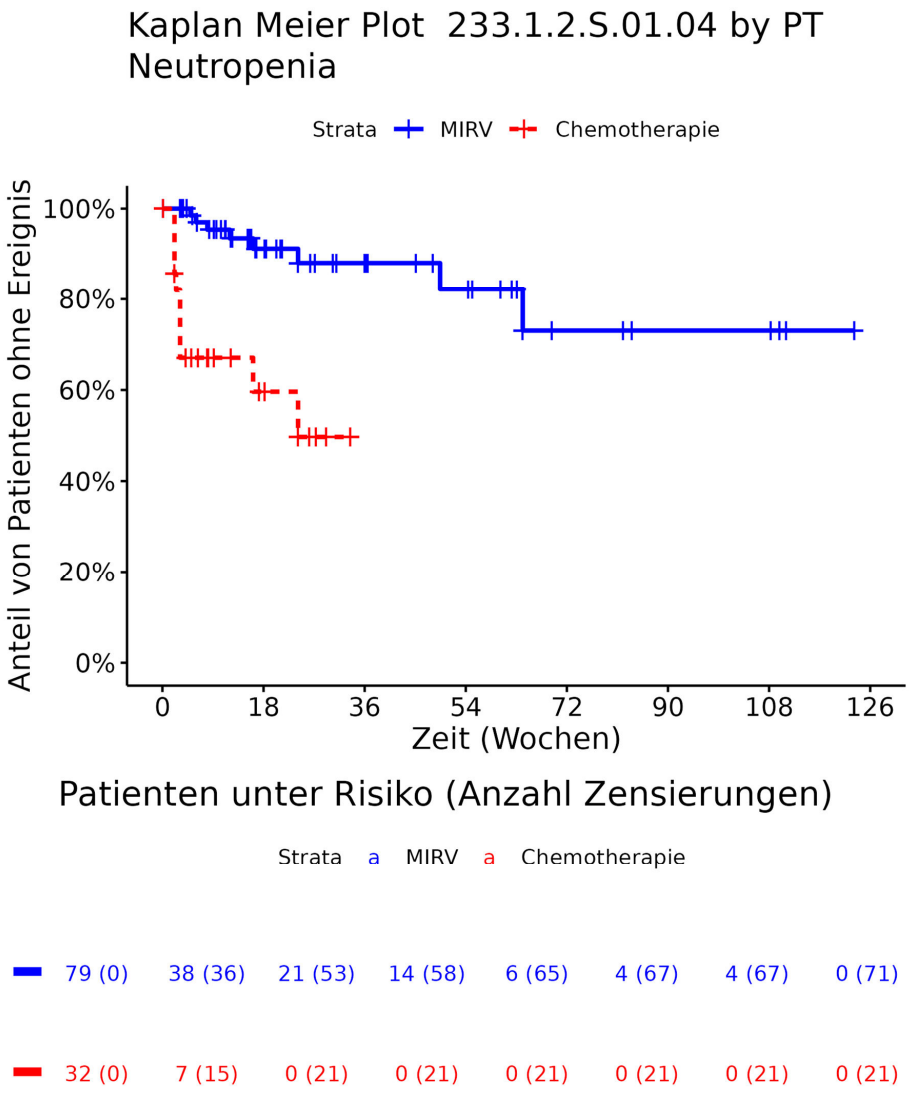
3.5. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot



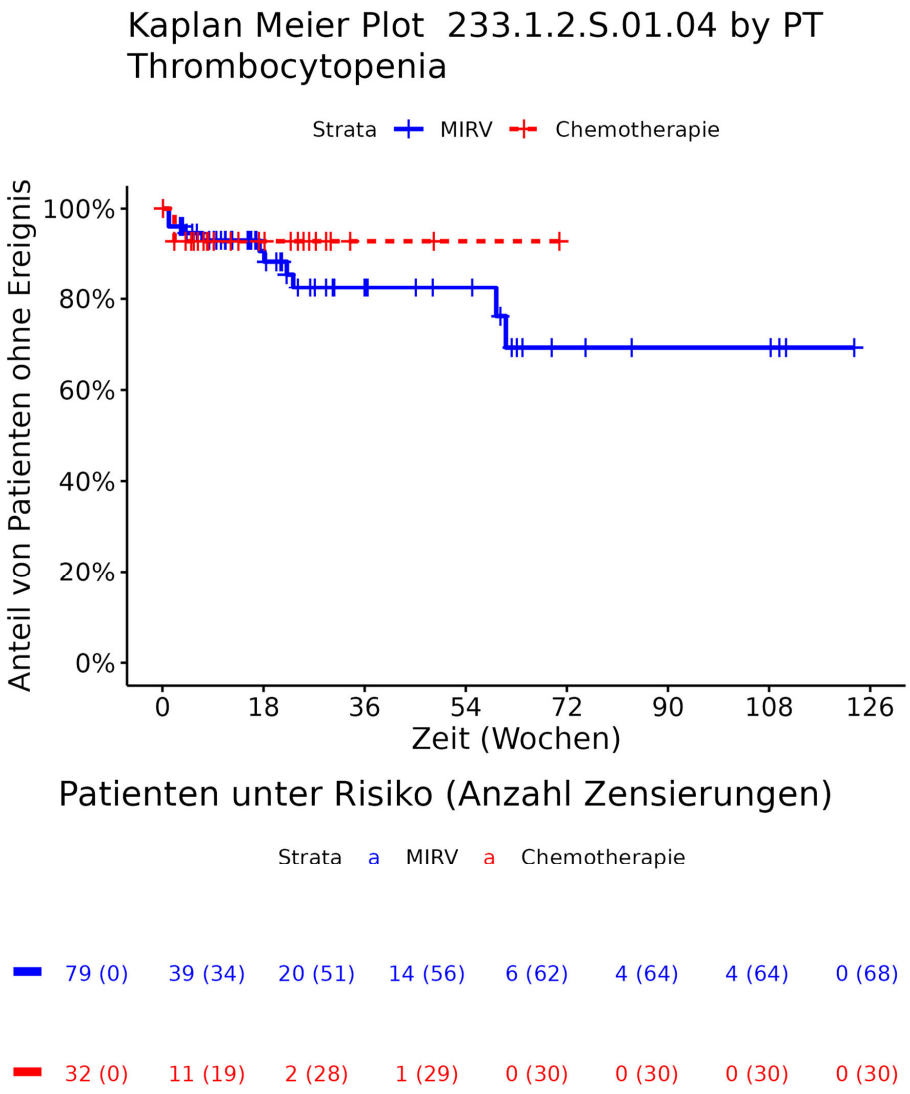
3.6. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie: Kaplan-Meier-Plot



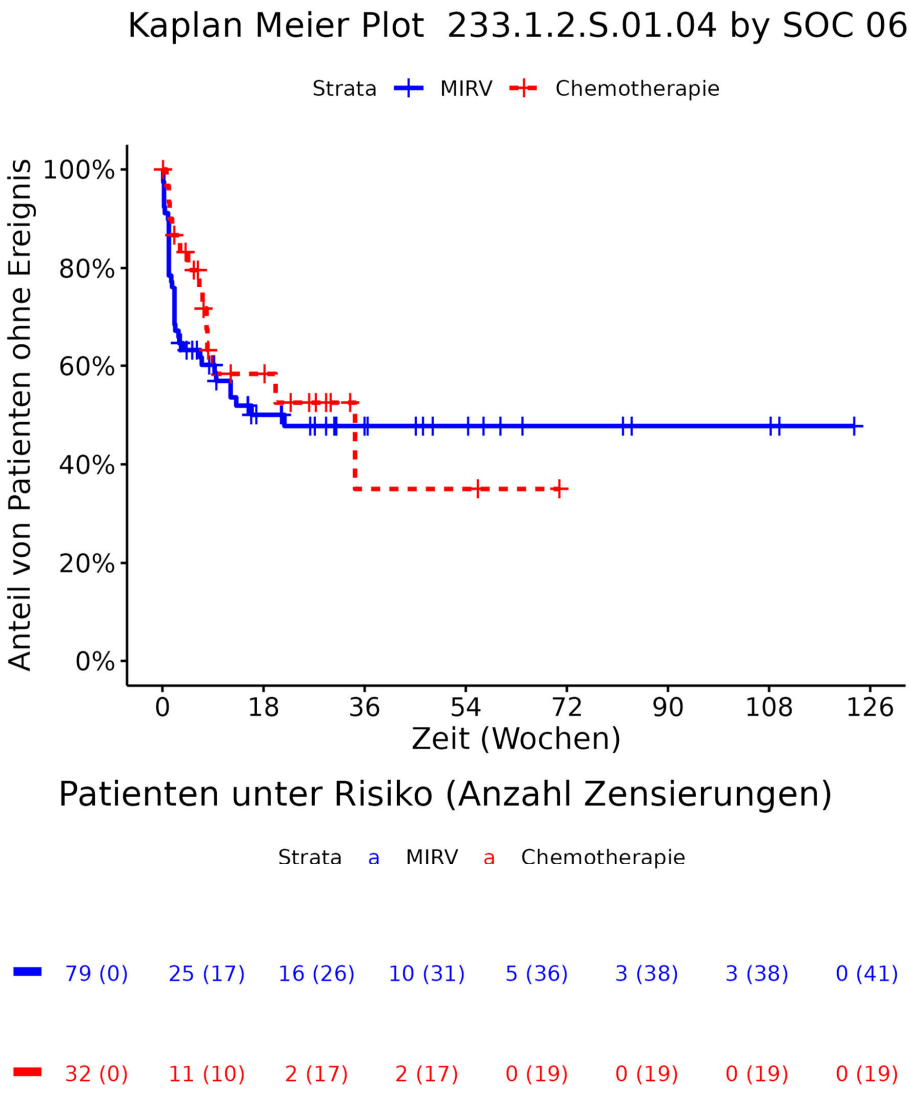
3.7. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot



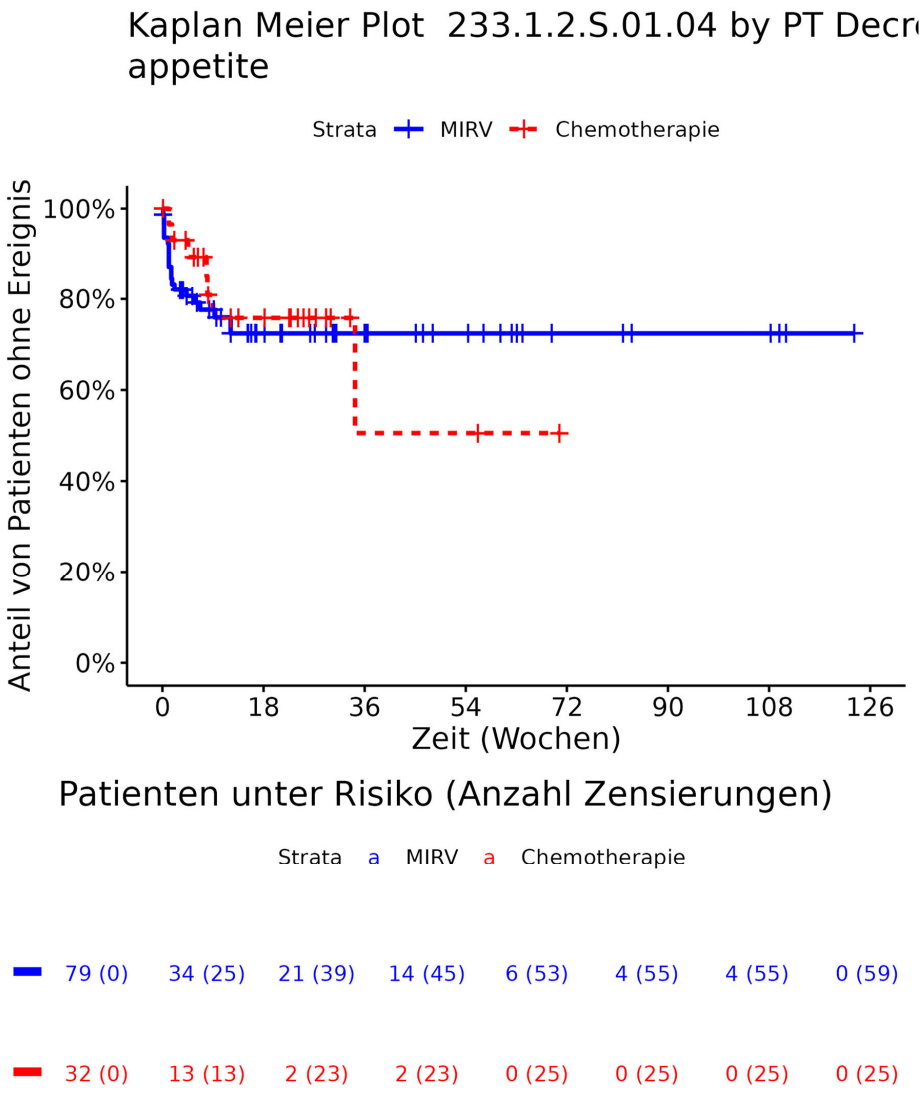
3.8. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie: Kaplan-Meier-Plot



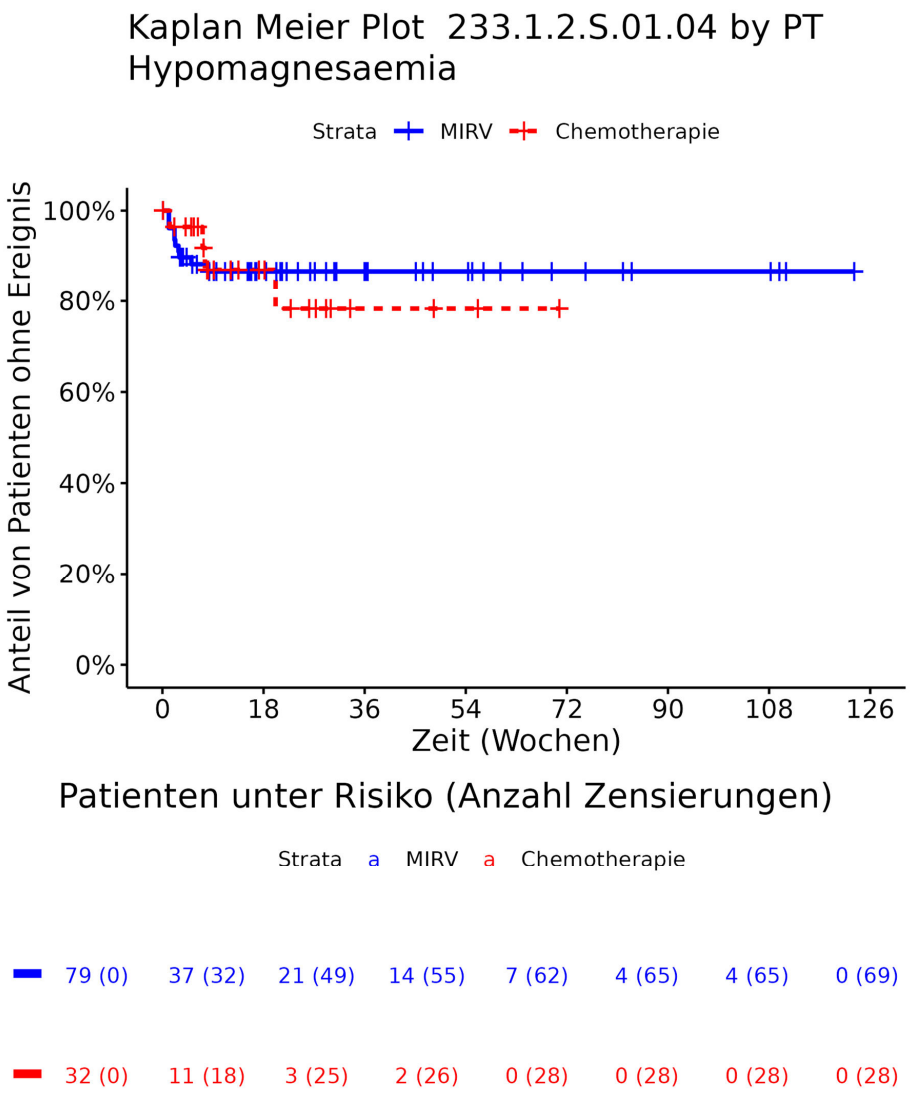
3.9. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



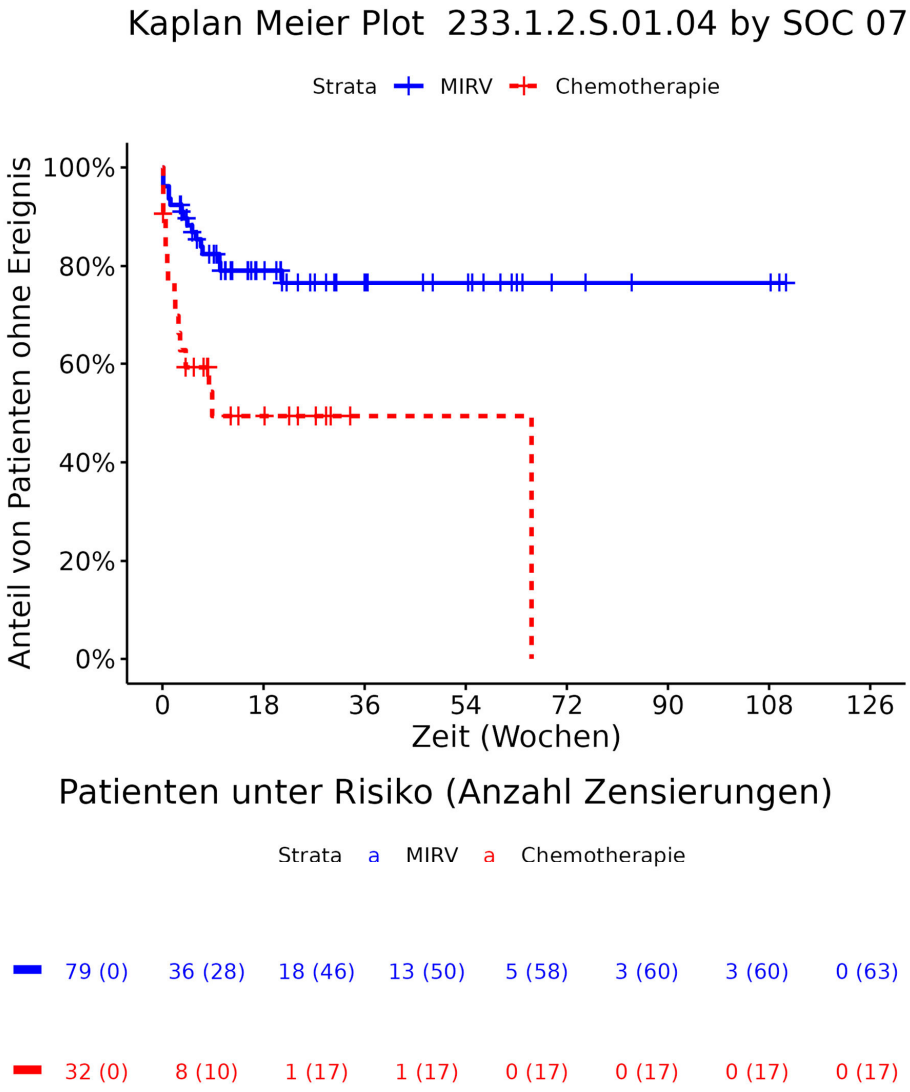
3.10. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert: Kaplan-Meier-Plot



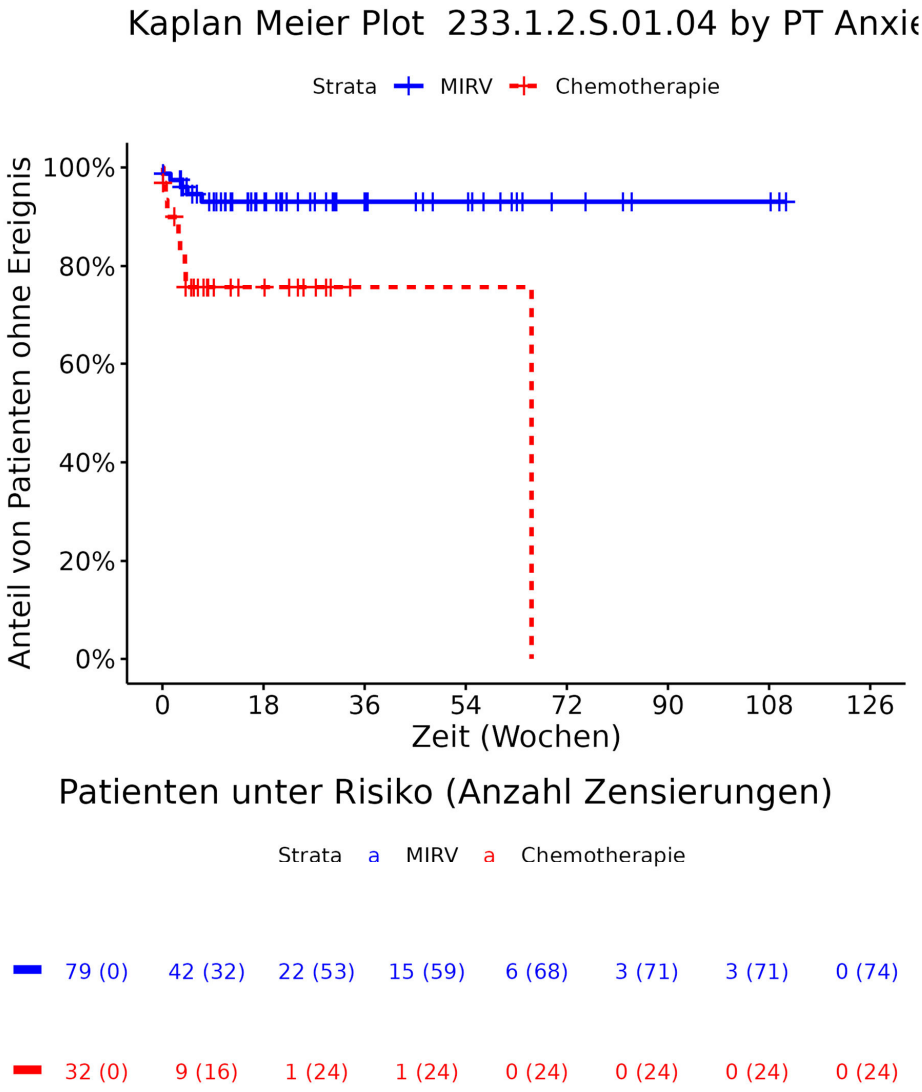
3.11. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie: Kaplan-Meier-Plot



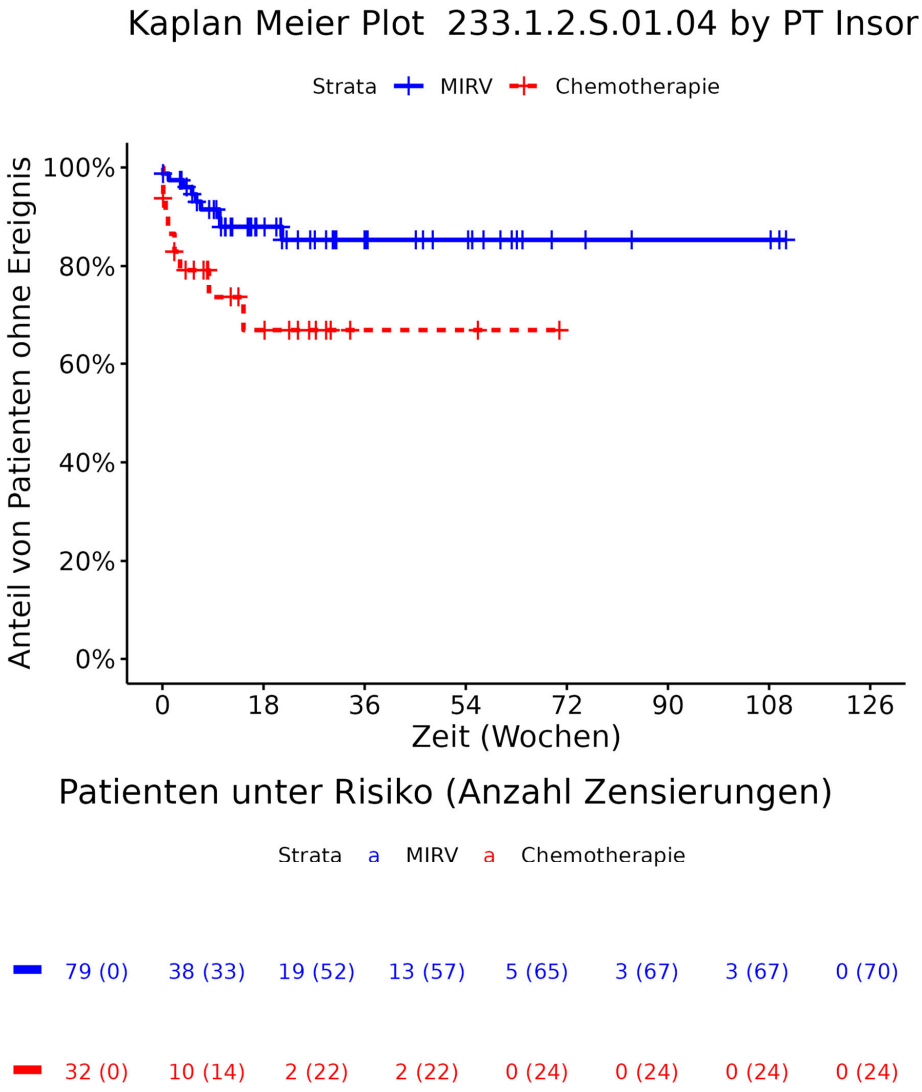
3.12. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



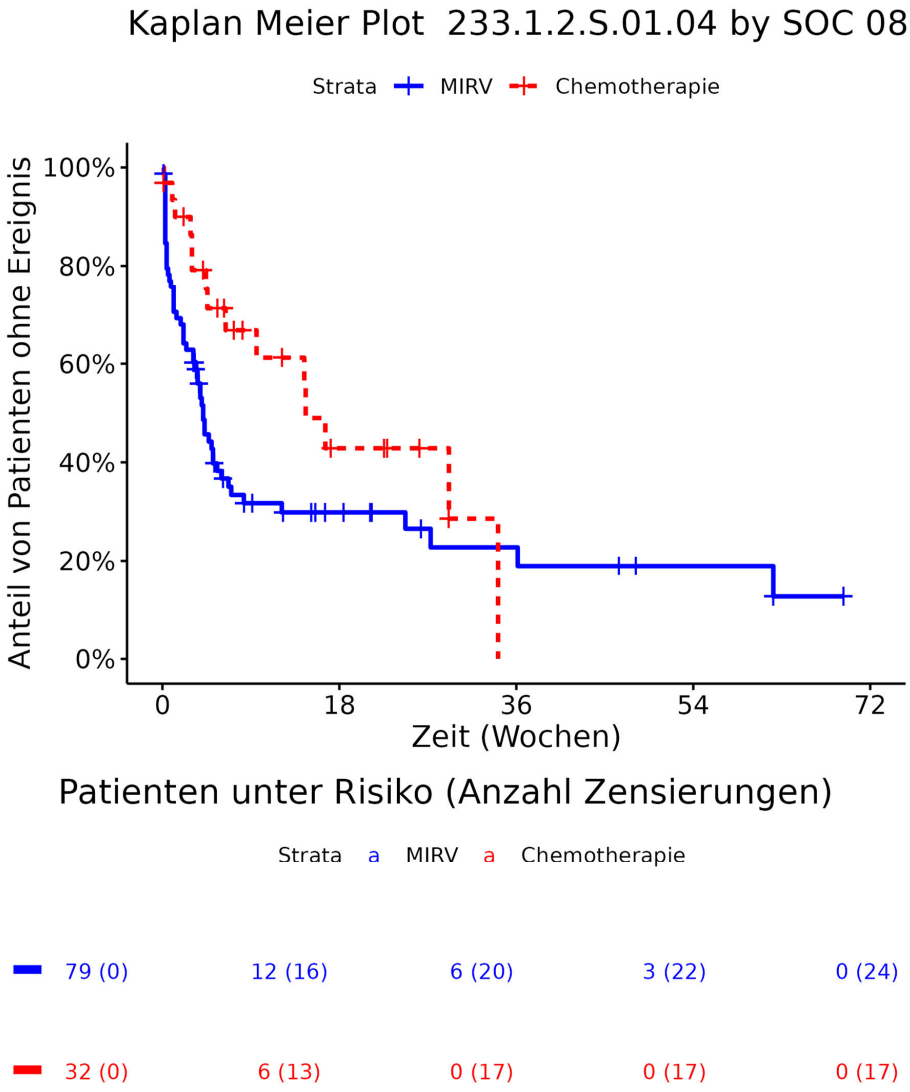
3.13. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Angst: Kaplan-Meier-Plot



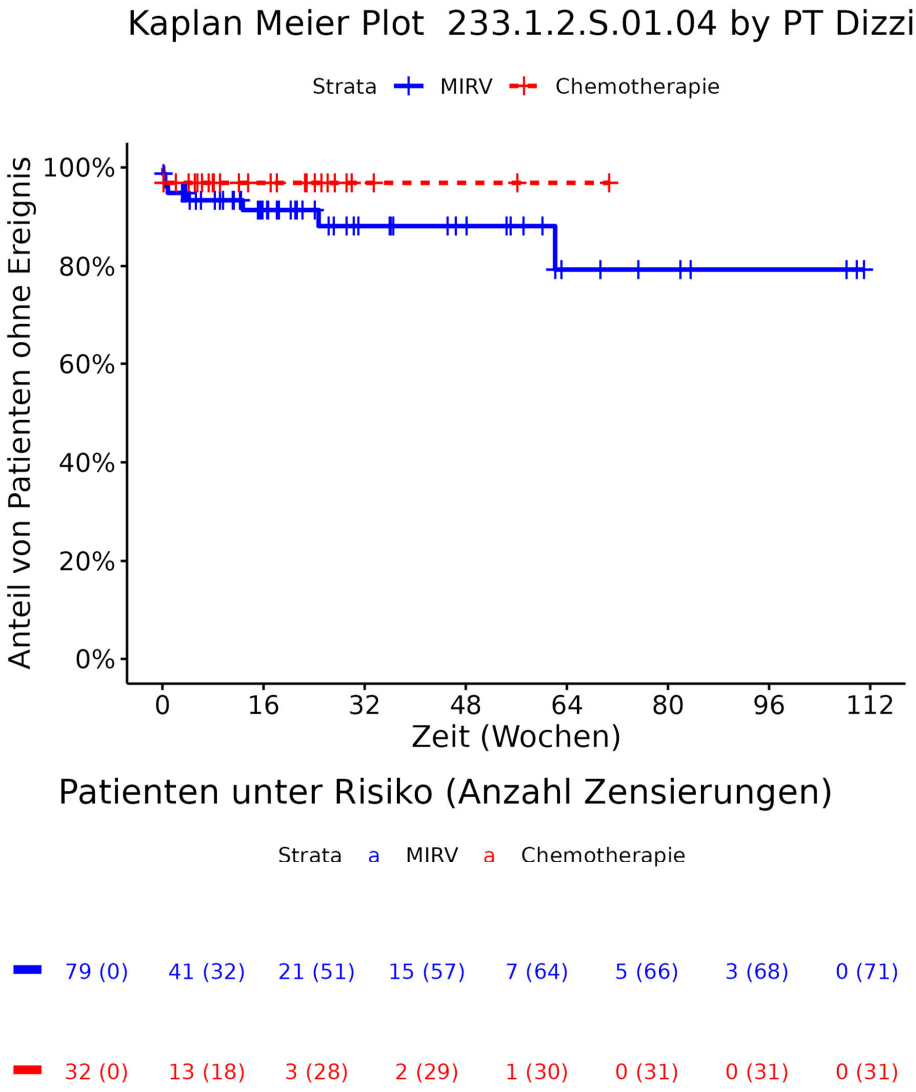
3.14. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit: Kaplan-Meier-Plot



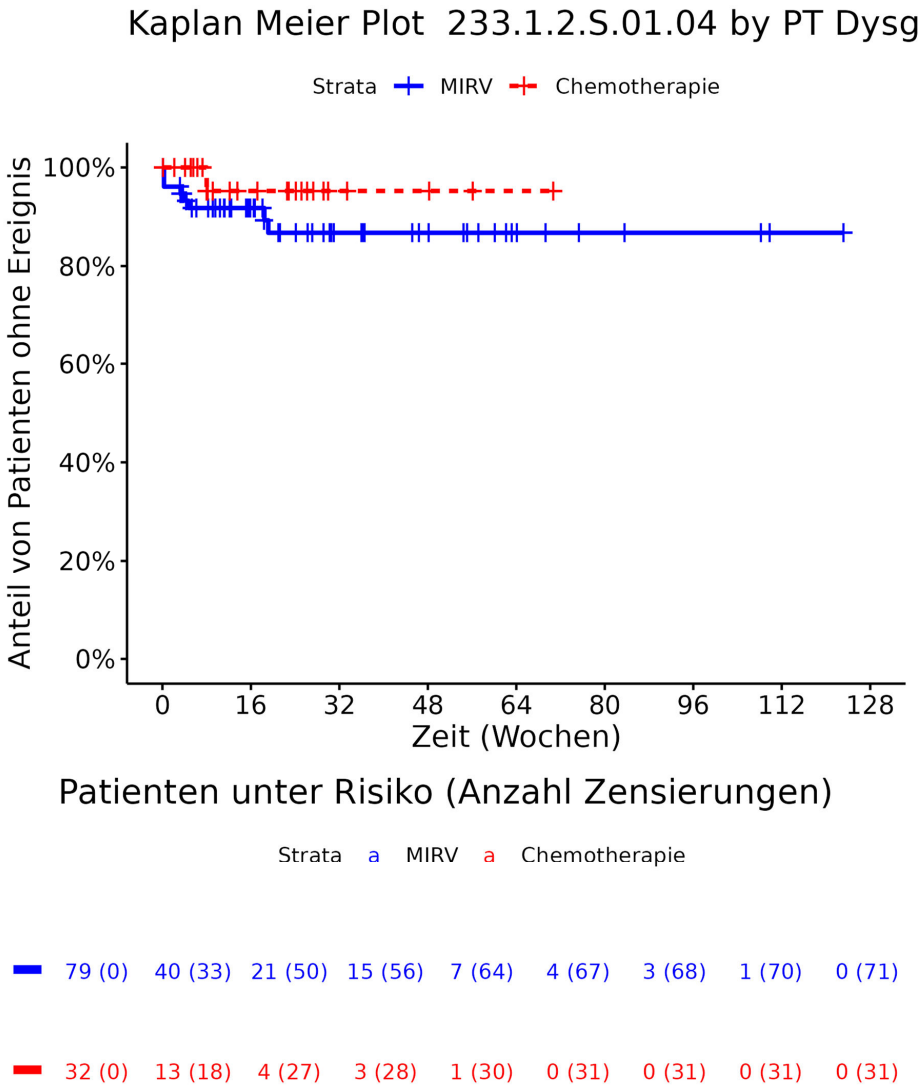
3.15. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



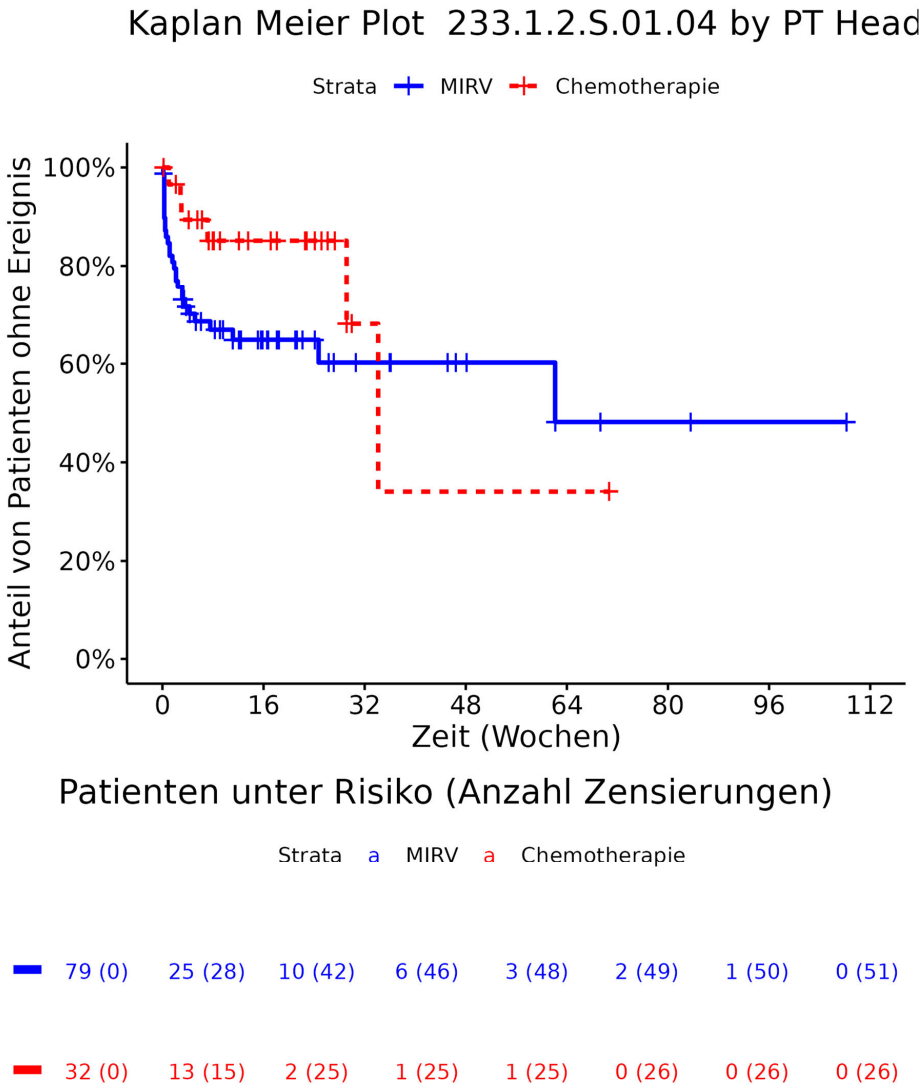
3.16. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl: Kaplan-Meier-Plot



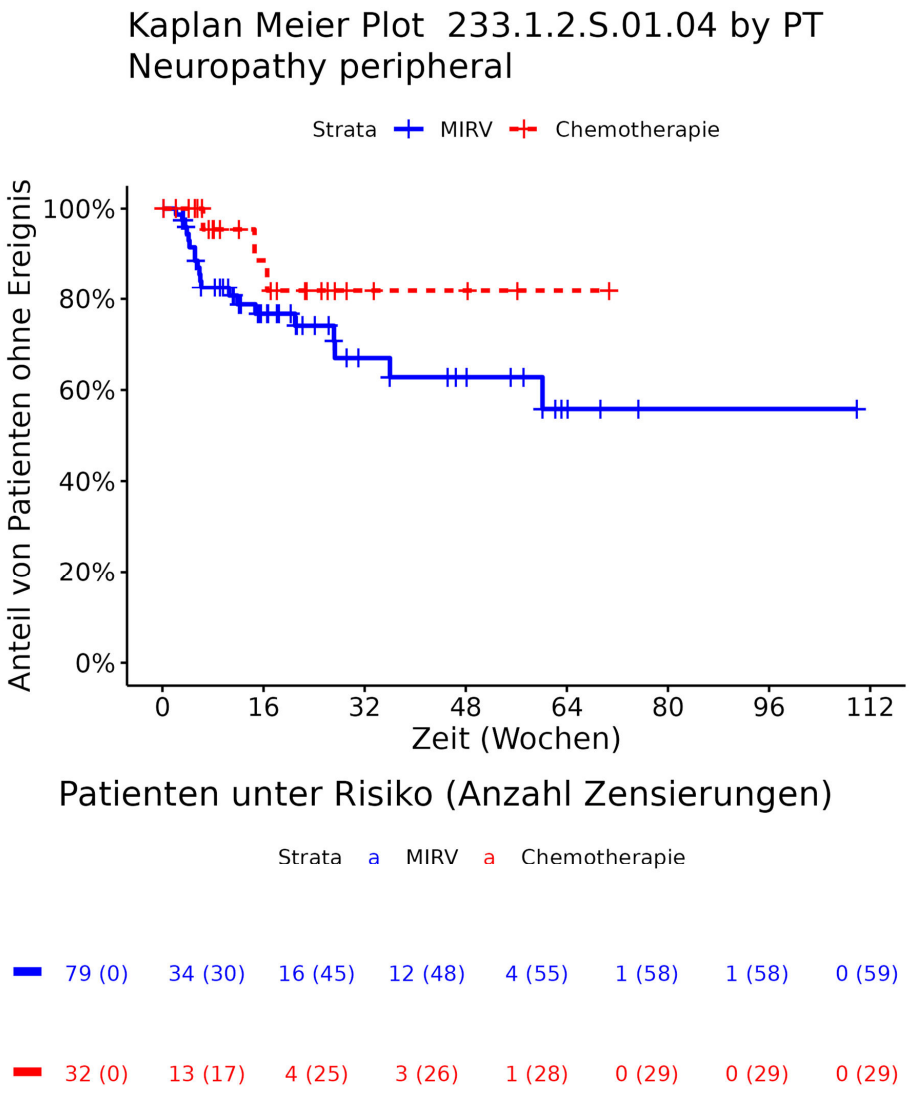
3.17. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Dysgeusie: Kaplan-Meier-Plot



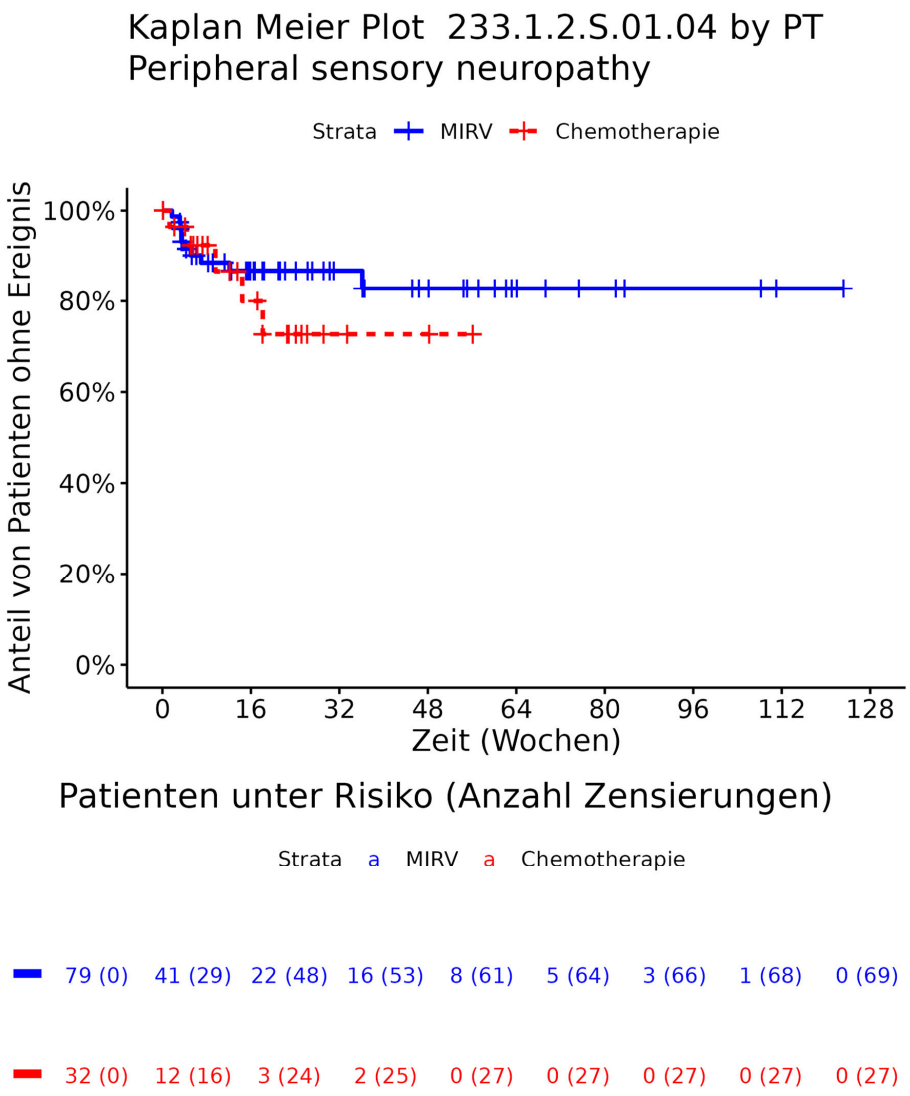
3.18. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen: Kaplan-Meier-Plot



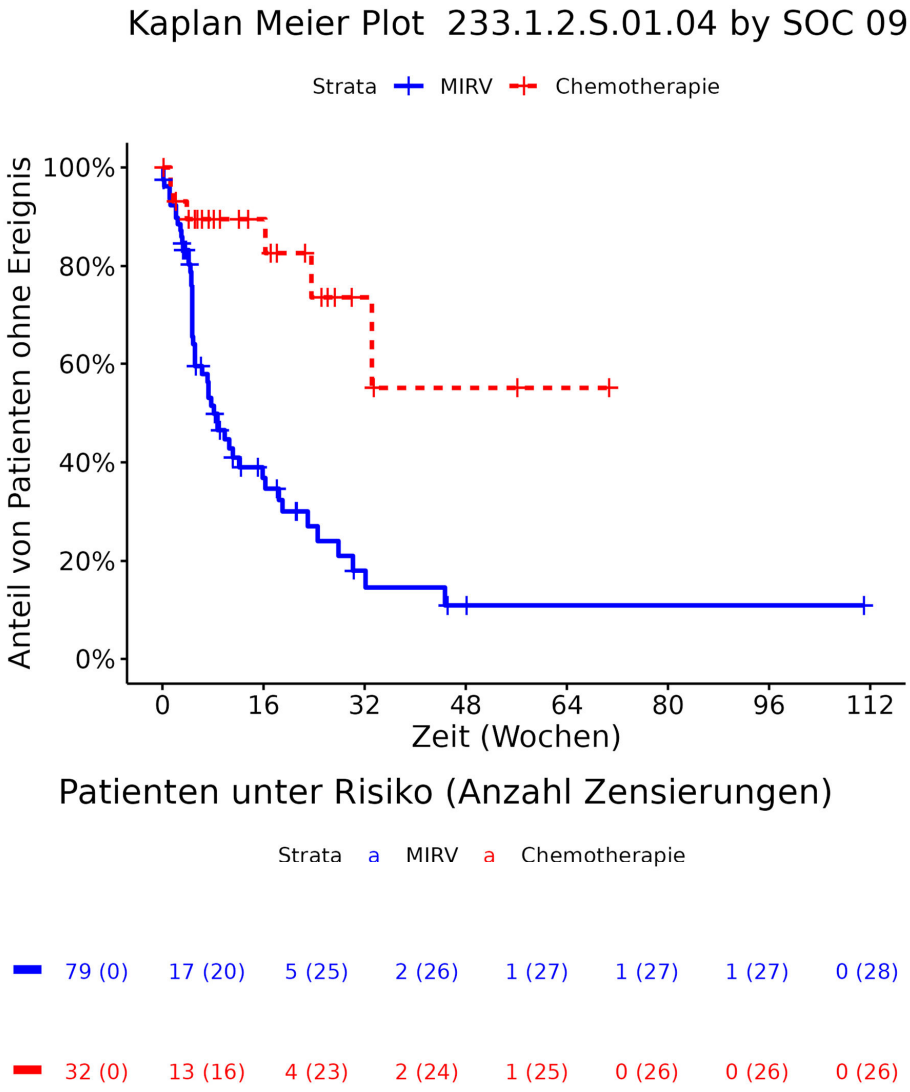
3.19. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie: Kaplan-Meier-Plot



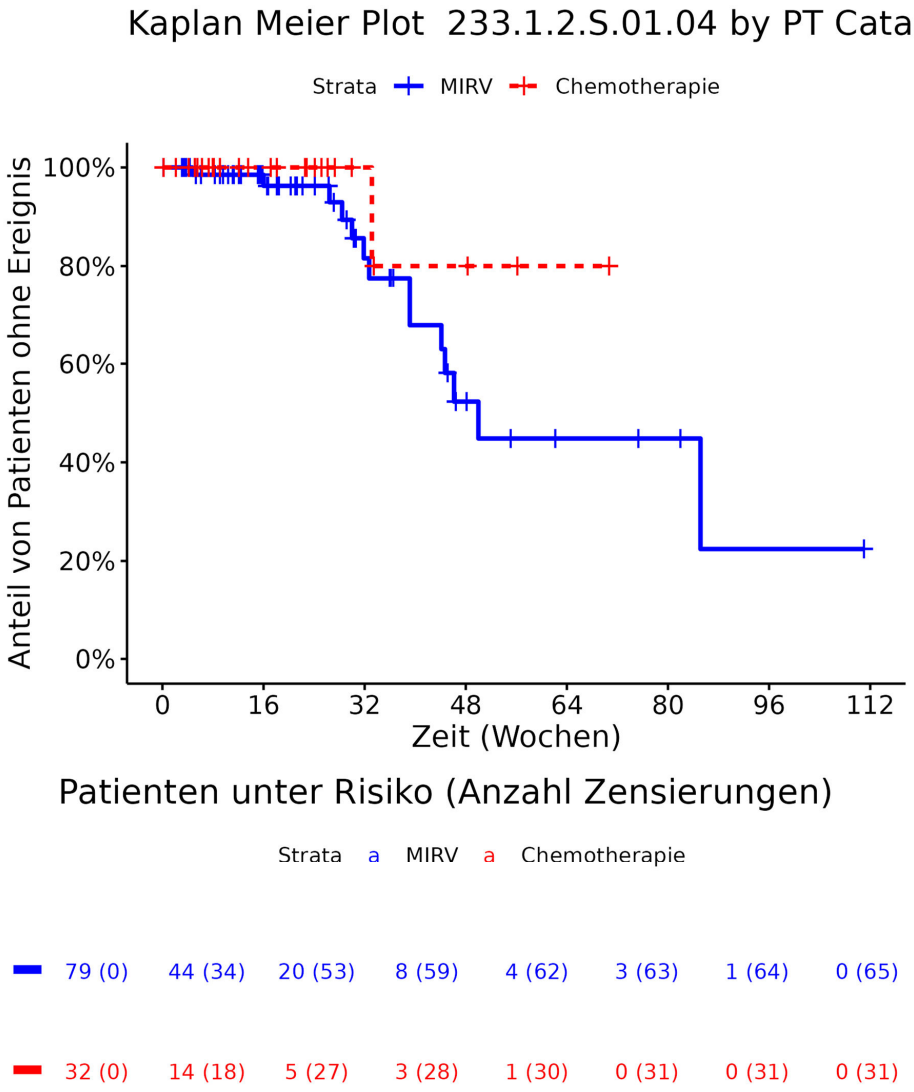
3.20. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Periphere sensorische Neuropathie: Kaplan-Meier-Plot



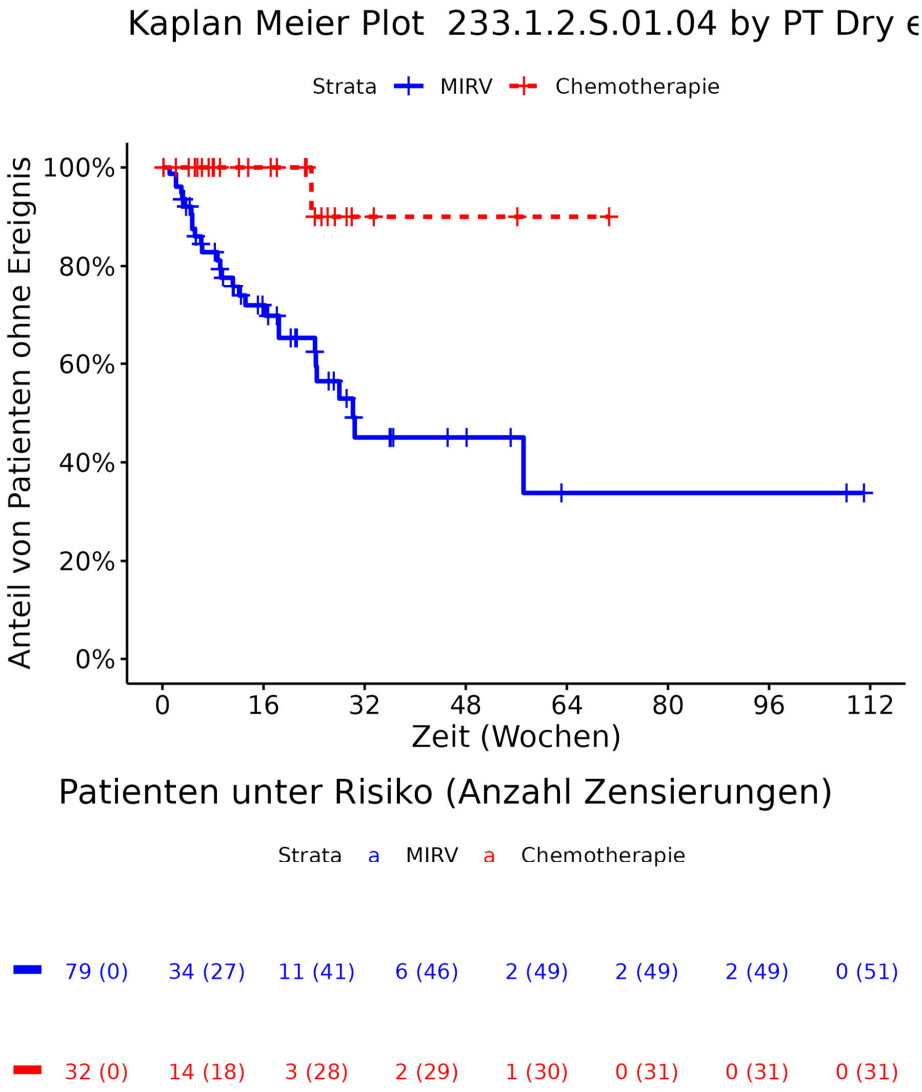
3.21. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



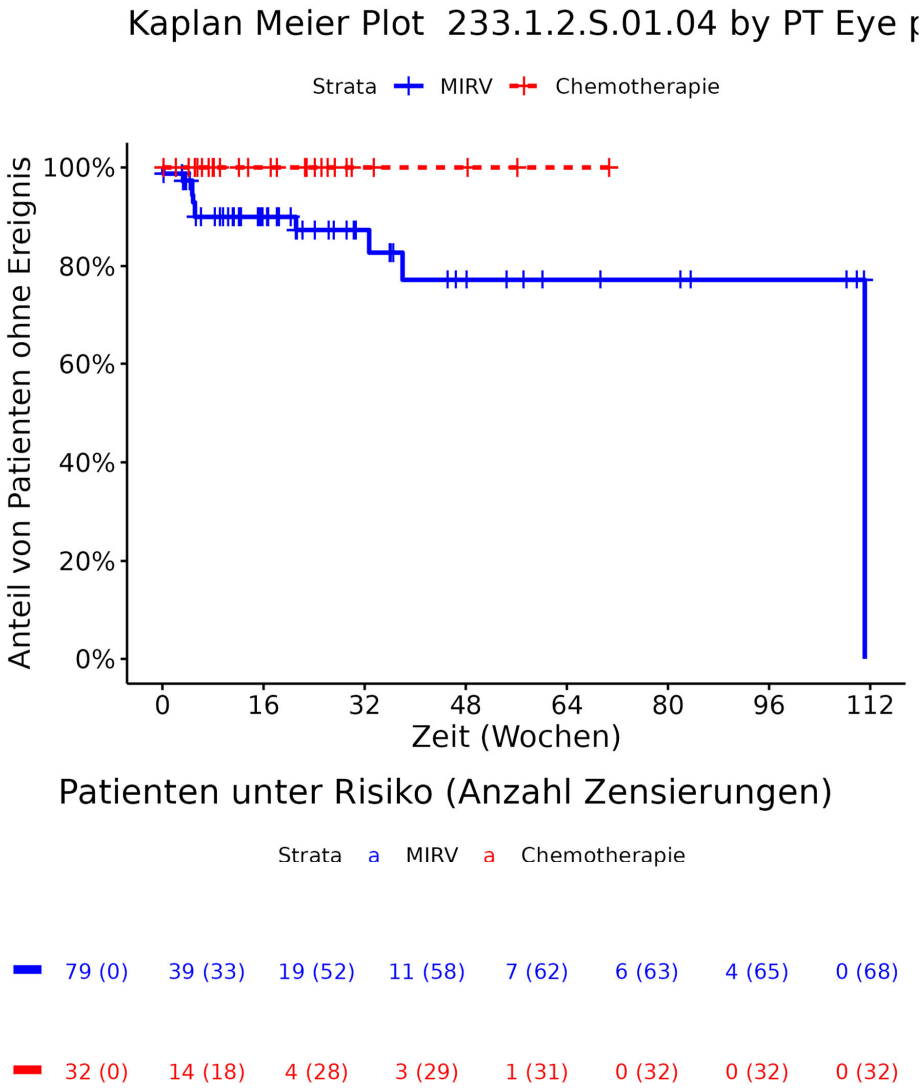
3.22. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot



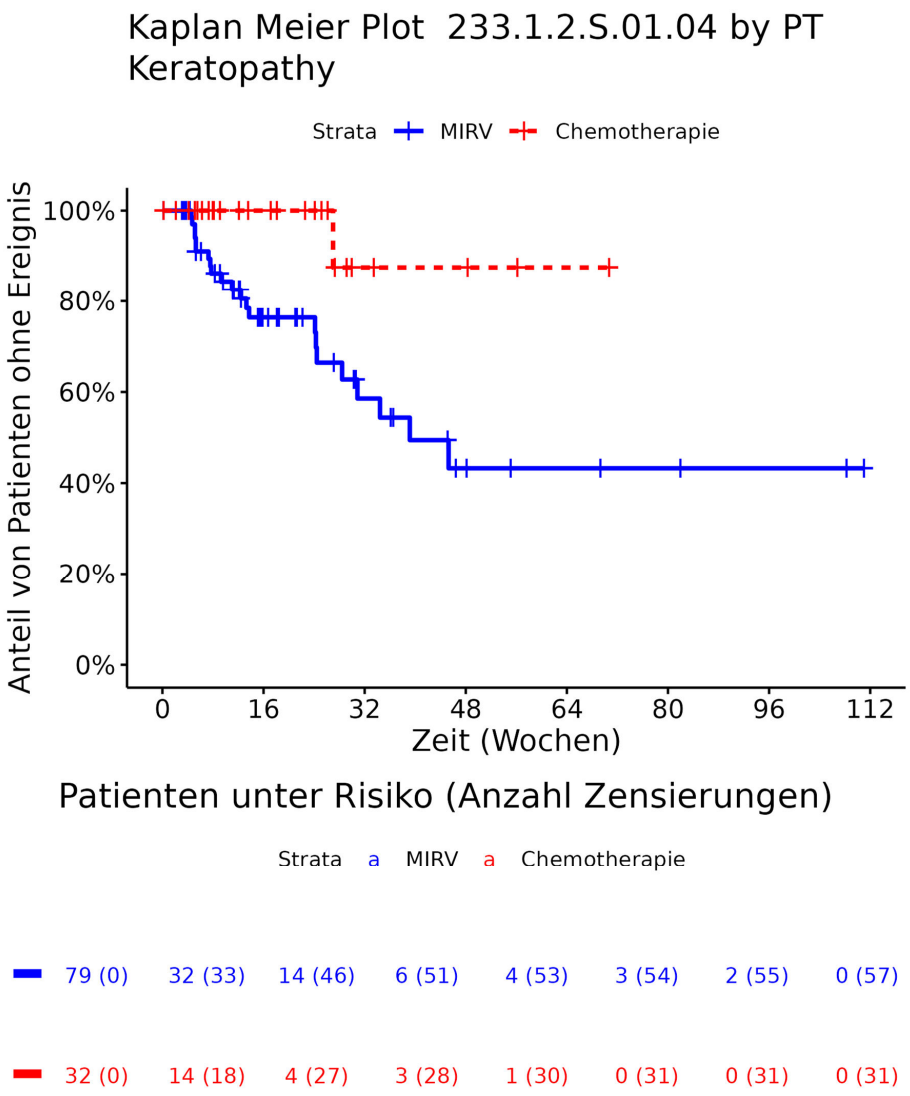
3.23. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Trockenes Auge: Kaplan-Meier-Plot



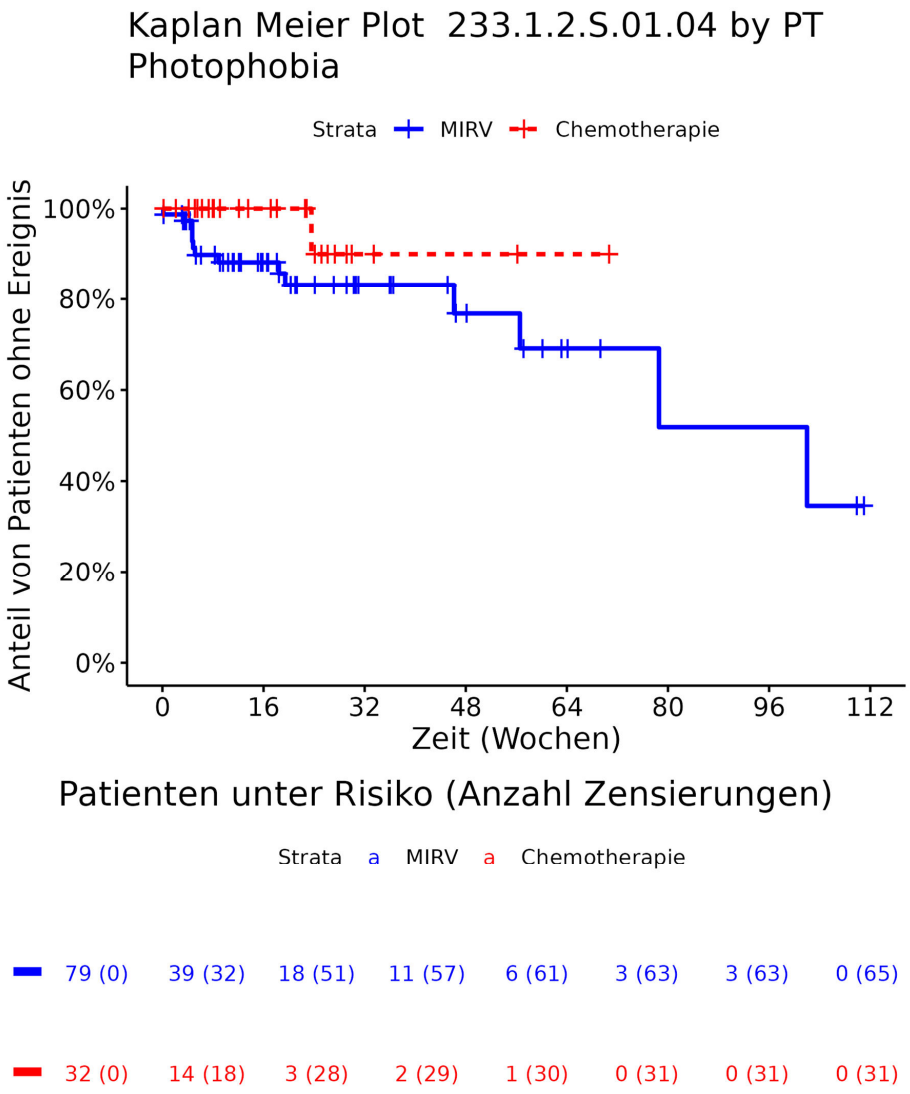
3.24. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Augenschmerzen: Kaplan-Meier-Plot



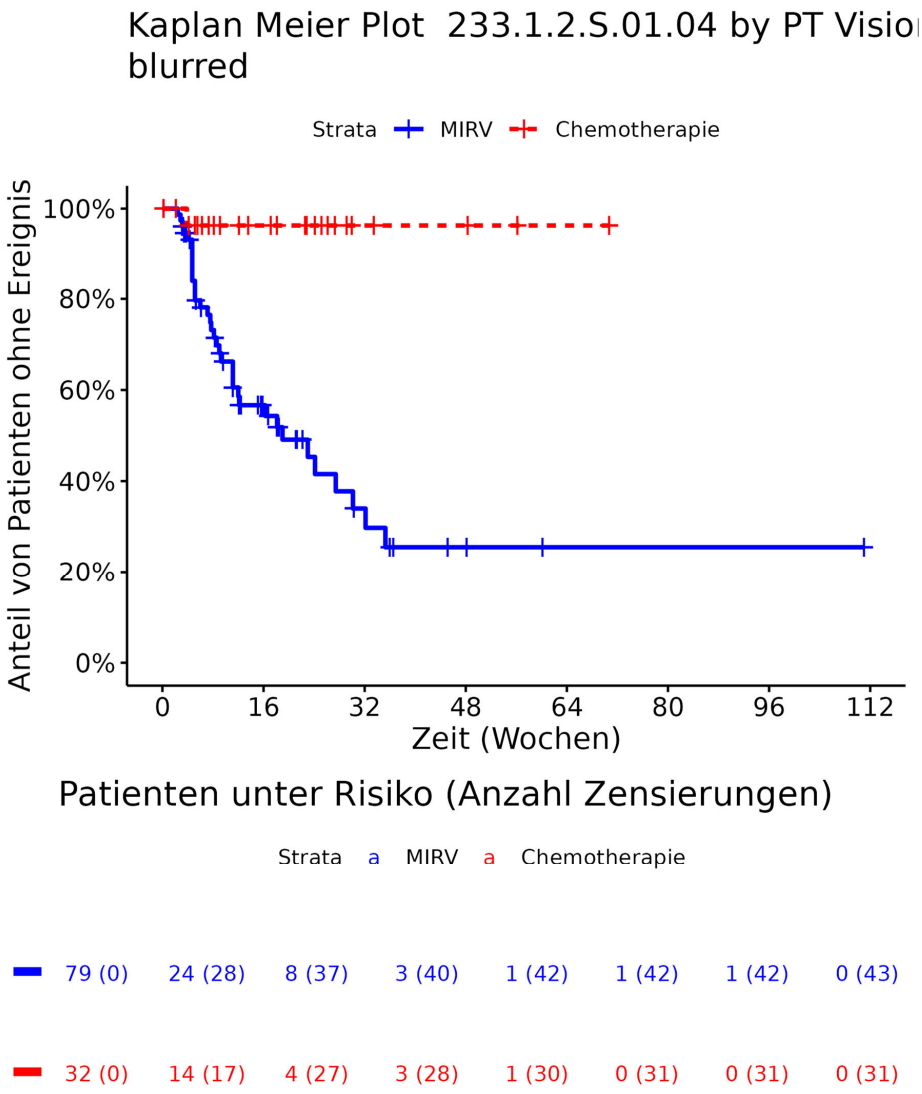
3.25. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratopathie: Kaplan-Meier-Plot



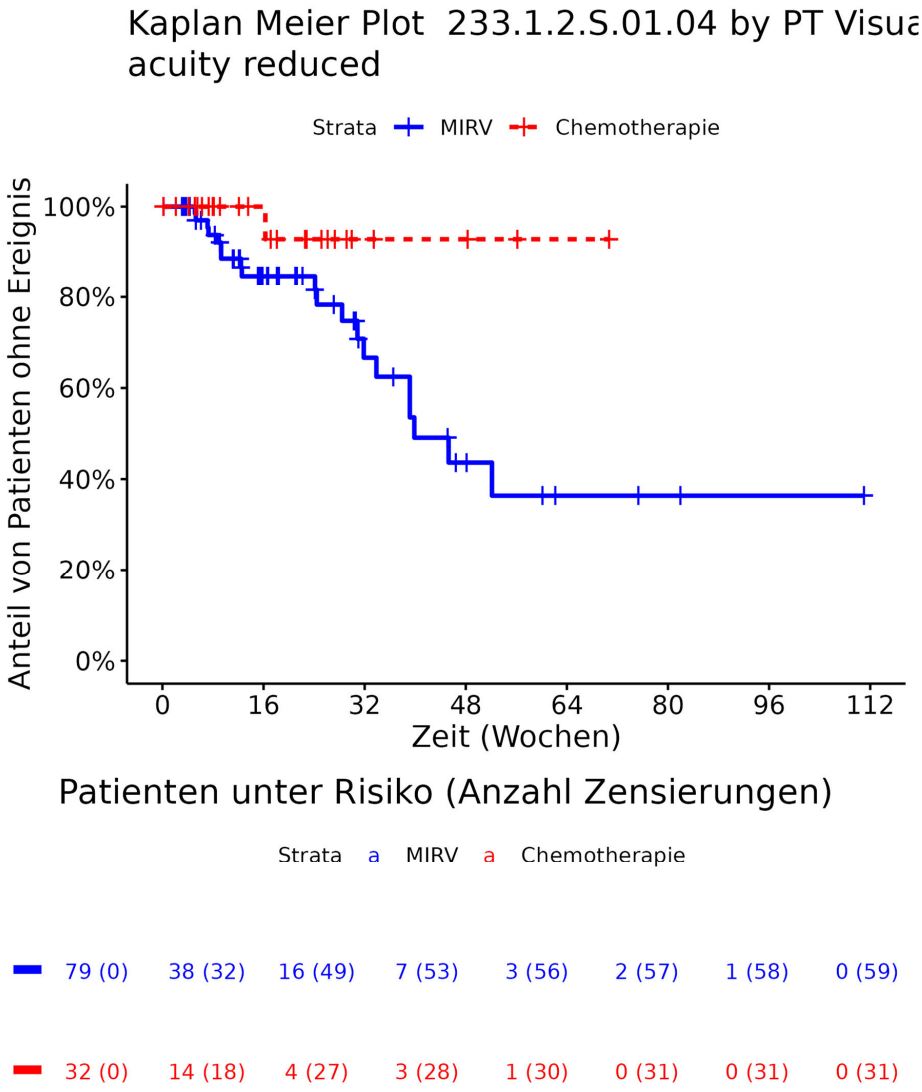
3.26. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Photophobie: Kaplan-Meier-Plot



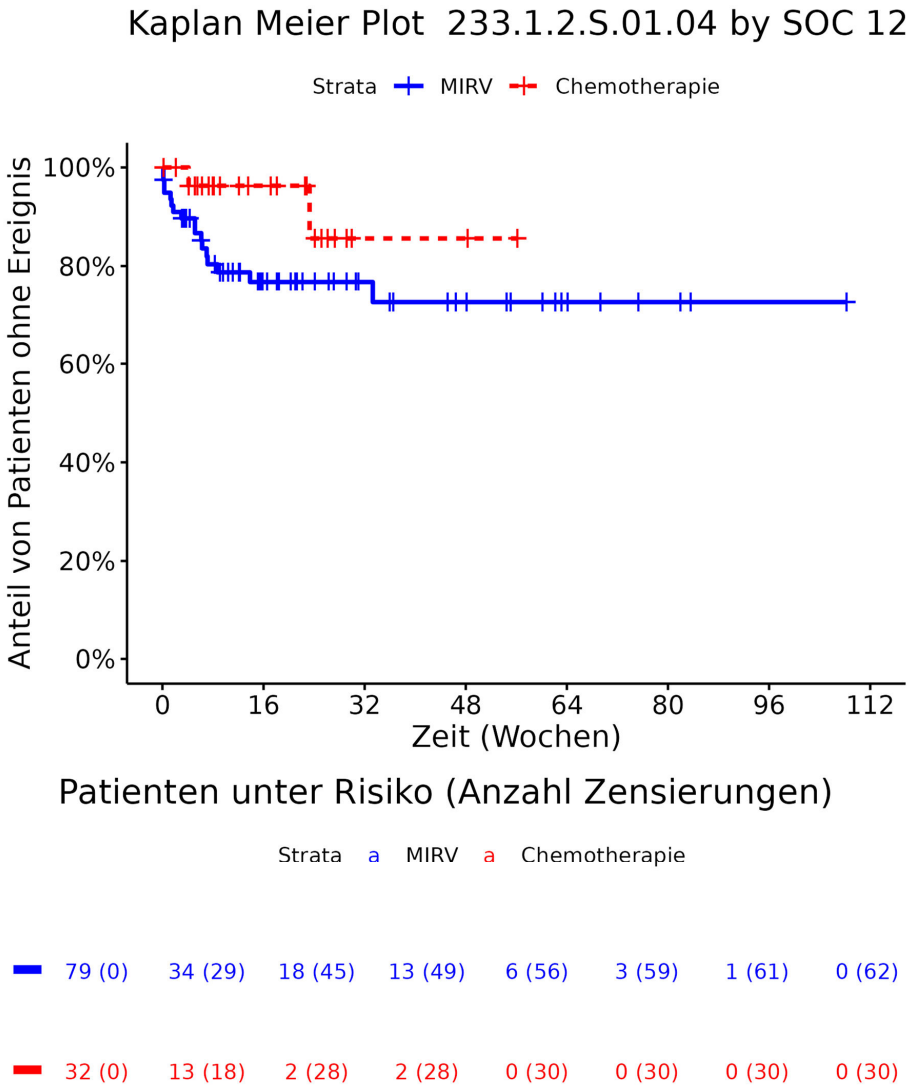
3.27. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen: Kaplan-Meier-Plot



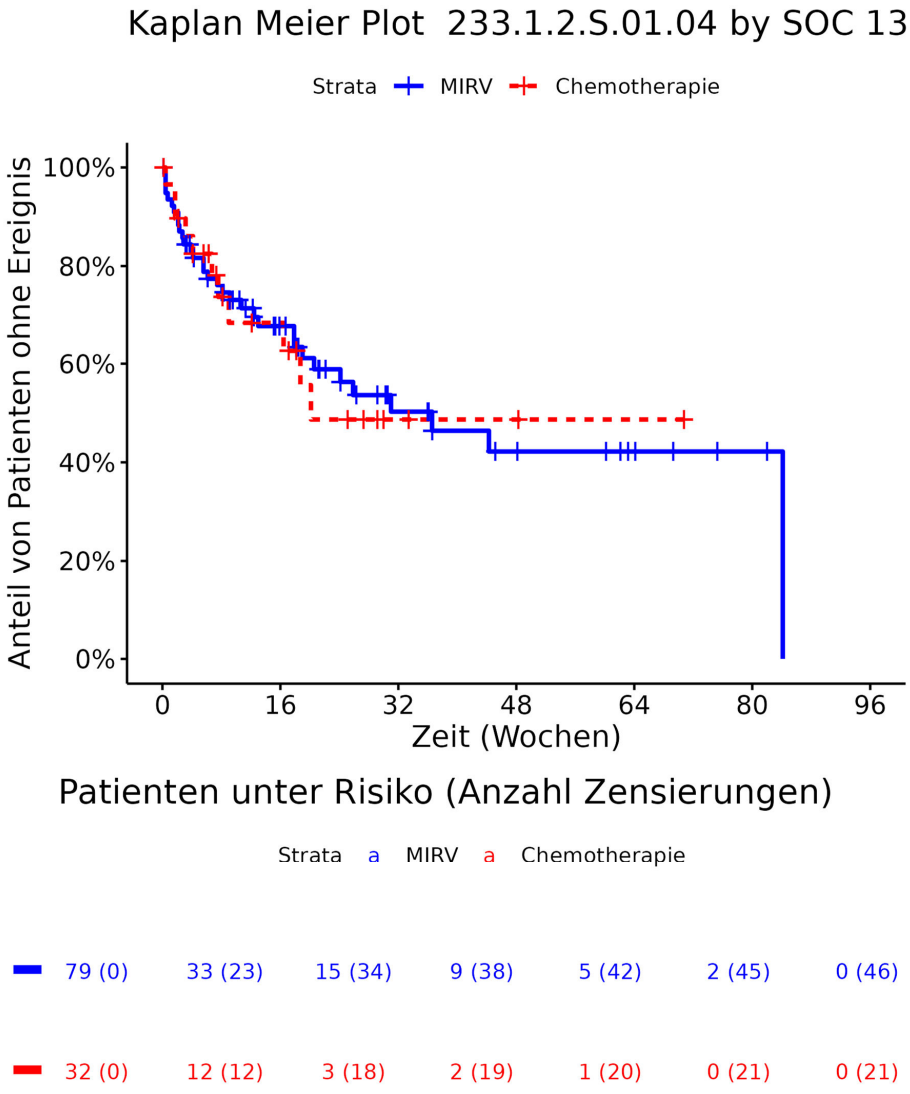
3.28. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert: Kaplan-Meier-Plot



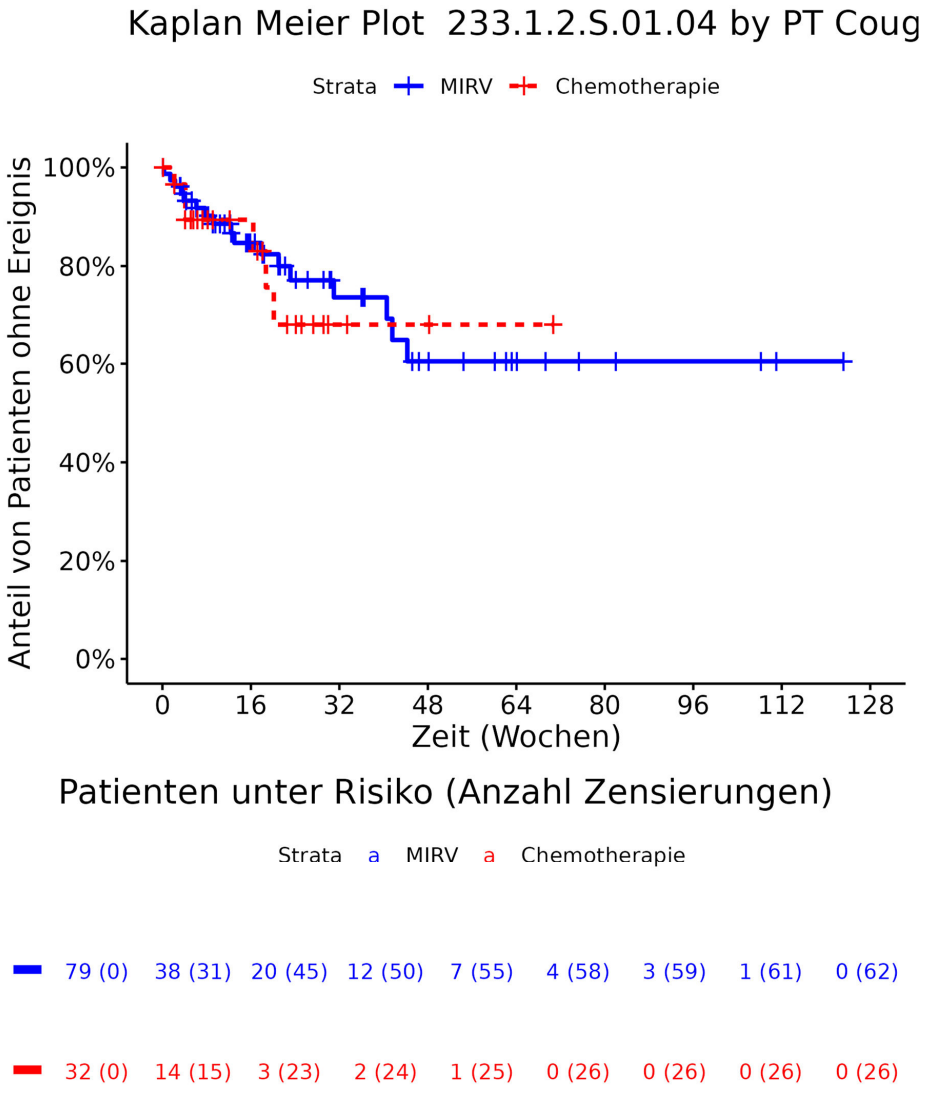
3.29. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Gefäßerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



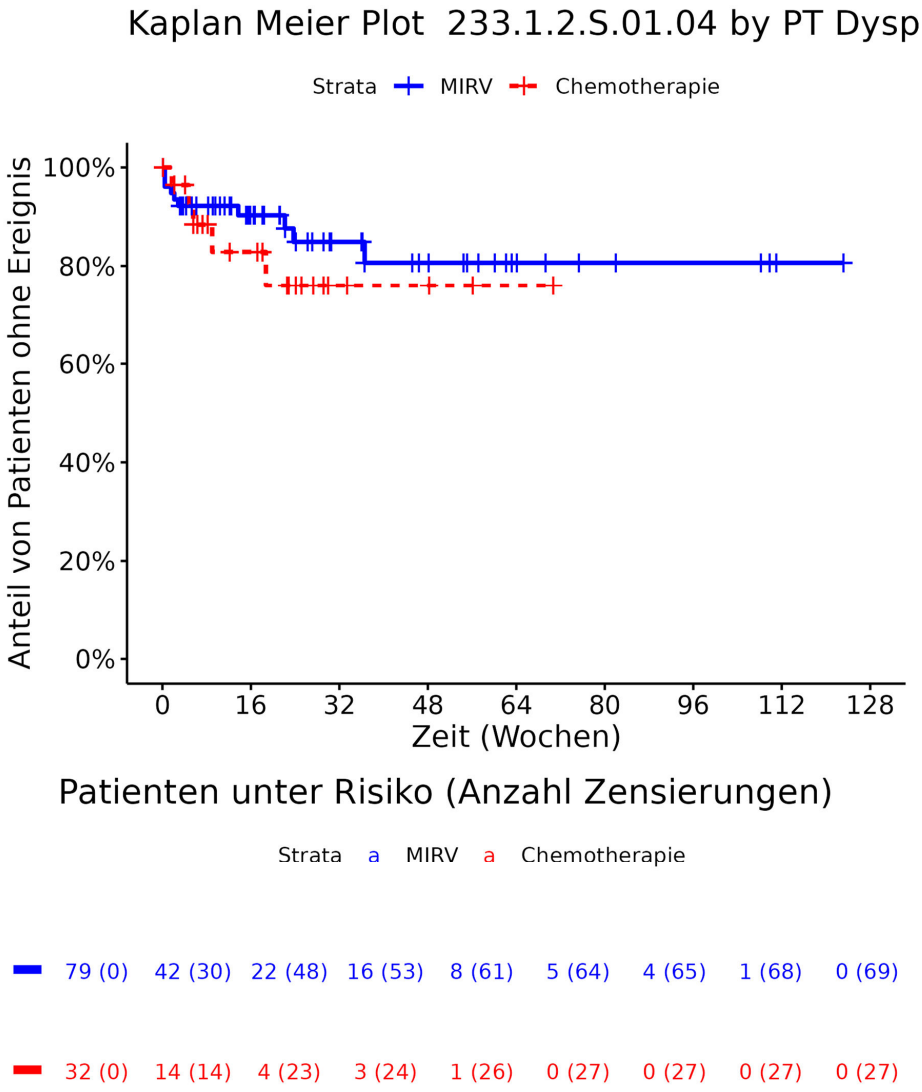
3.30. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



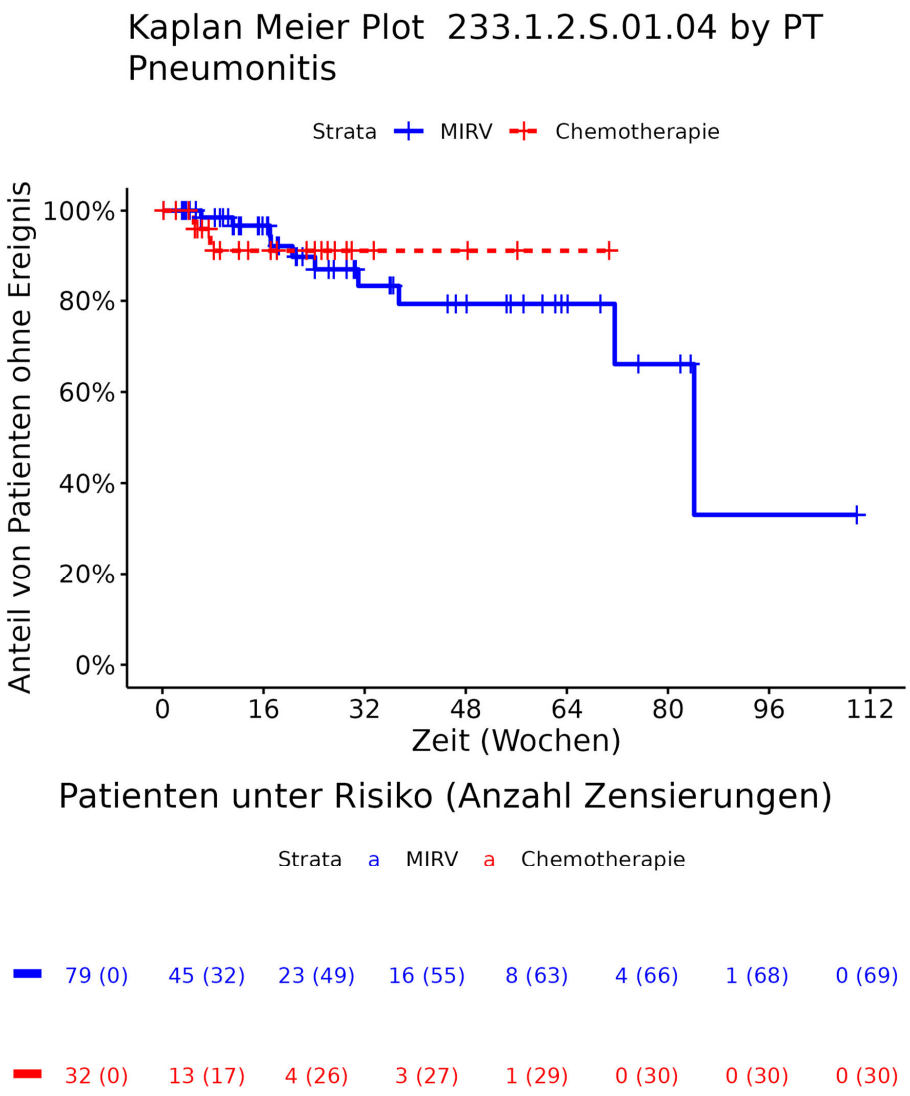
3.31. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten: Kaplan-Meier-Plot



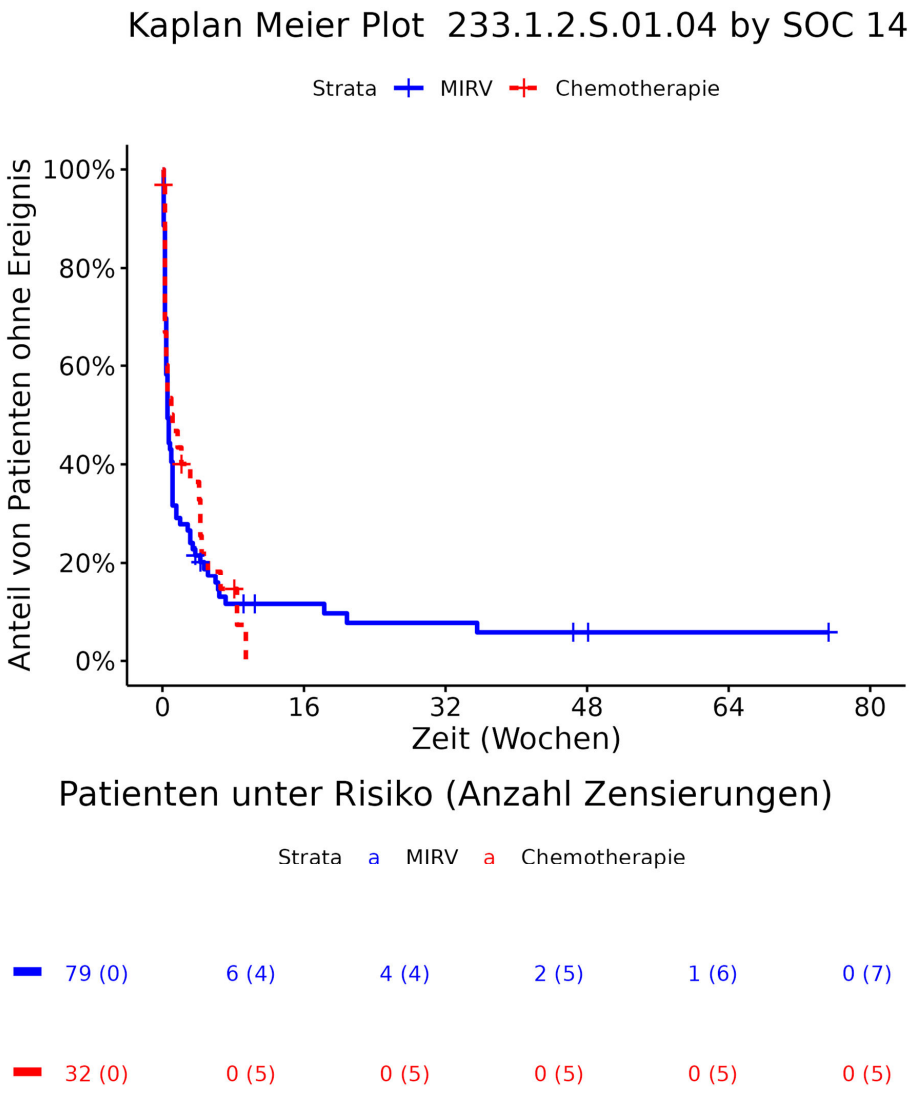
3.32. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe: Kaplan-Meier-Plot



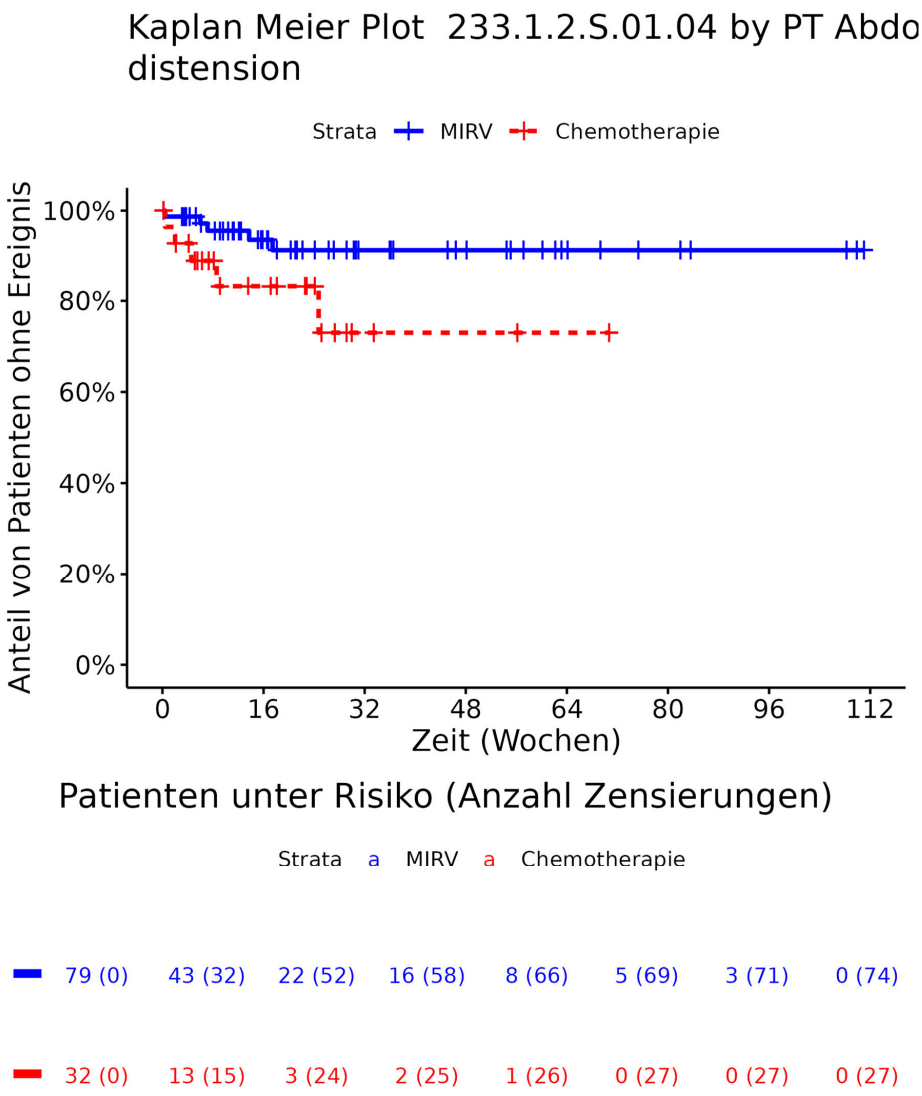
3.33. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis: Kaplan-Meier-Plot



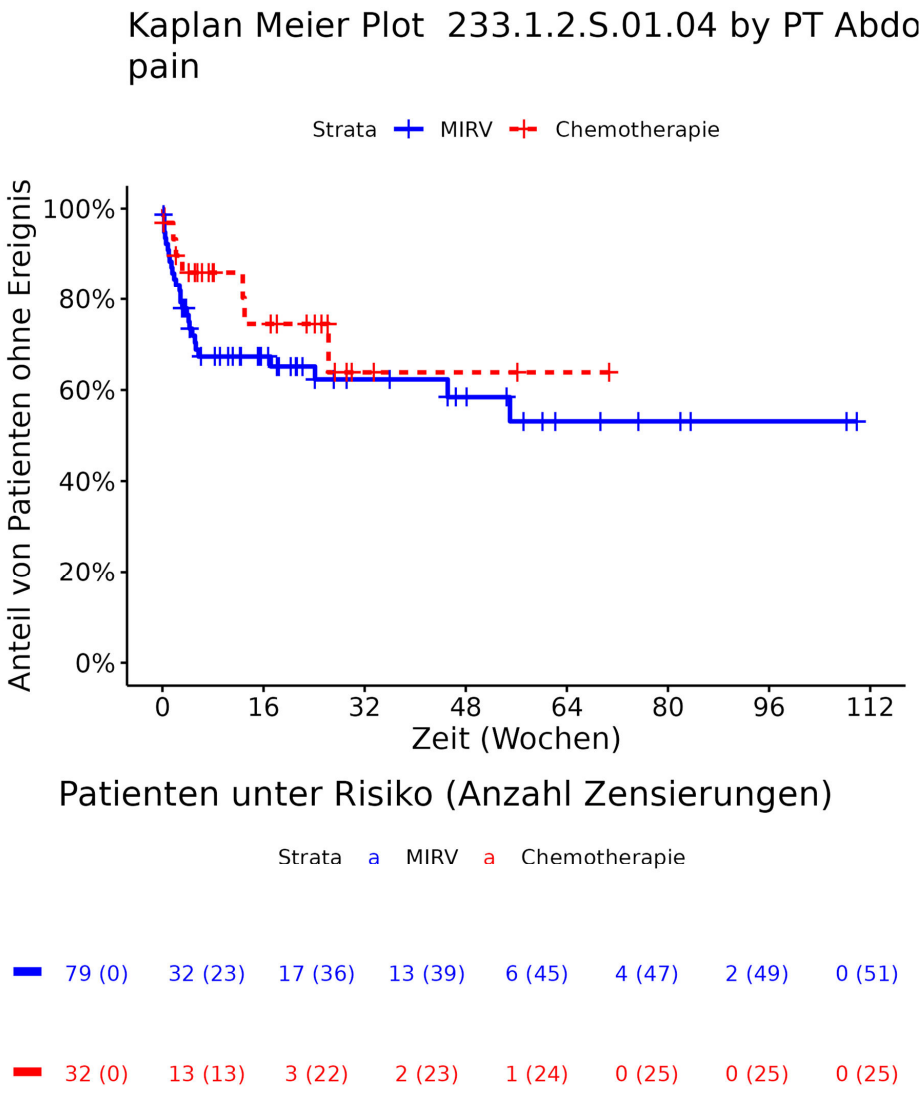
3.34. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



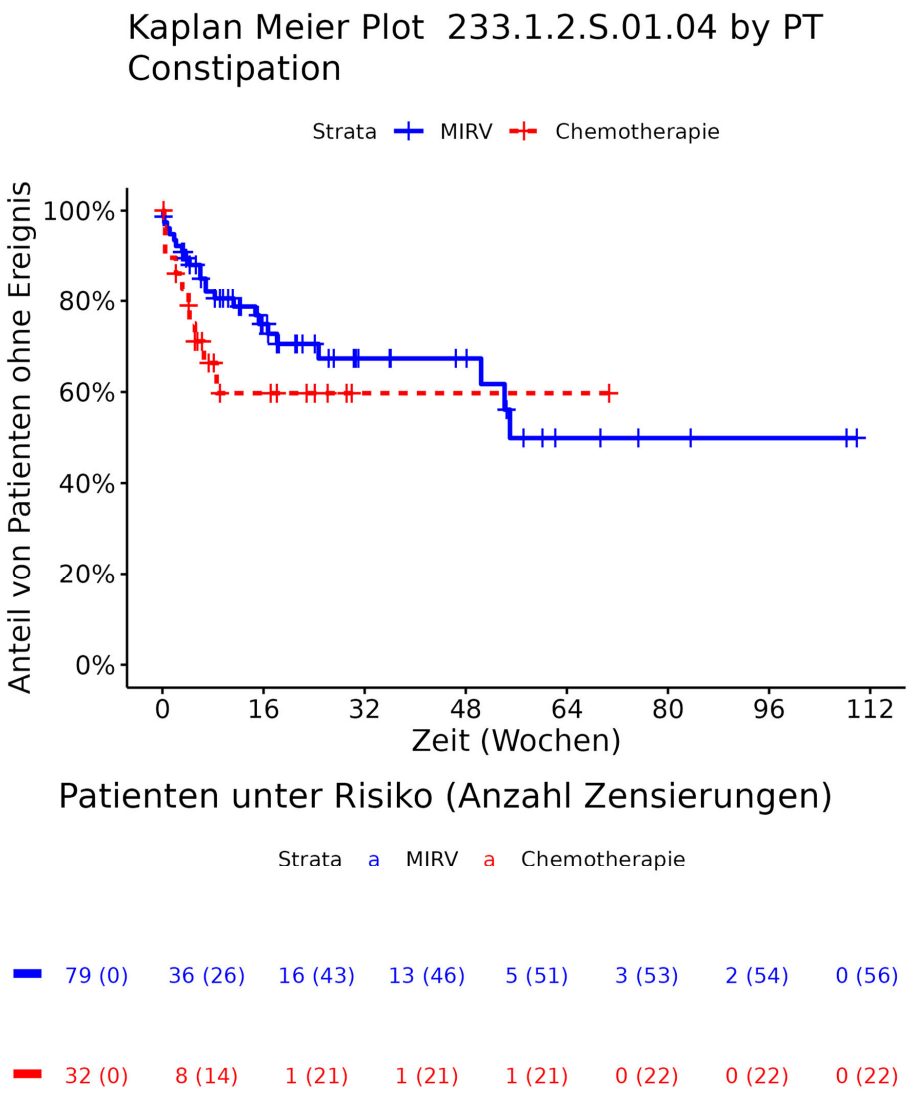
3.35. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauch aufgetrieben: Kaplan-Meier-Plot



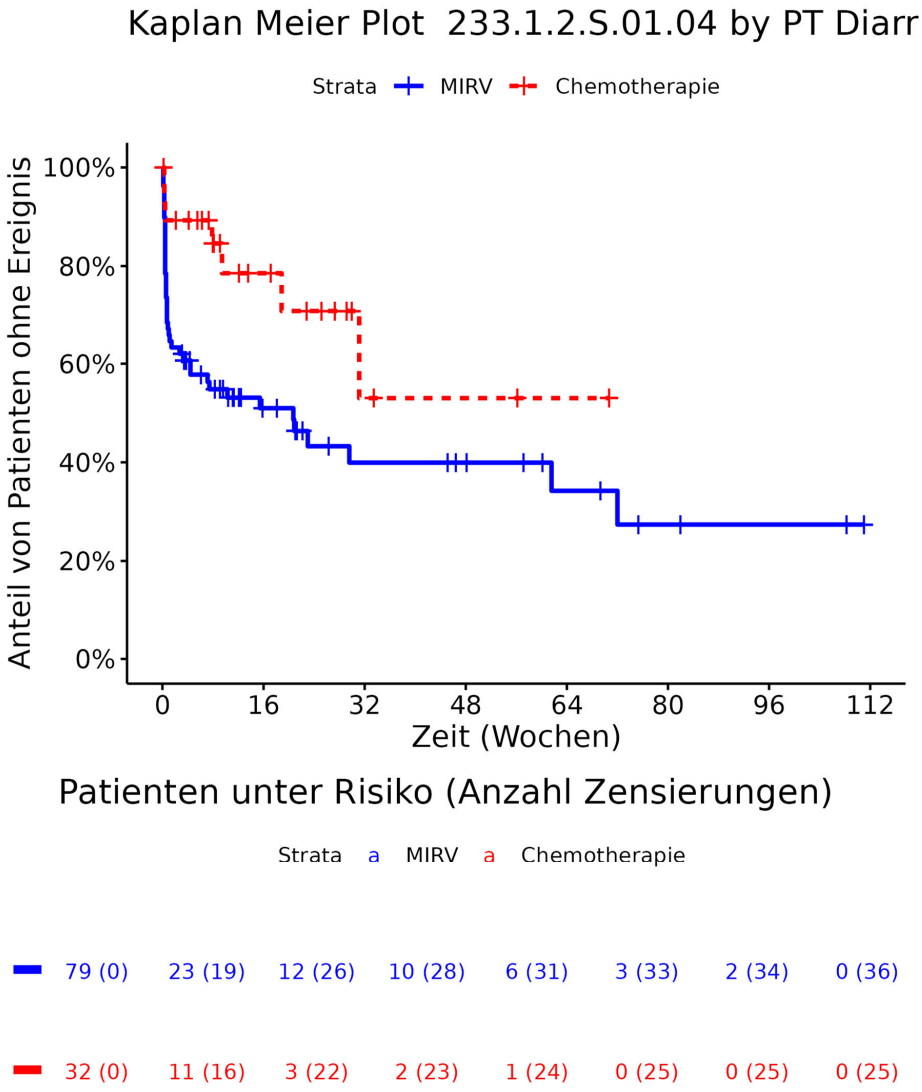
3.36. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz: Kaplan-Meier-Plot



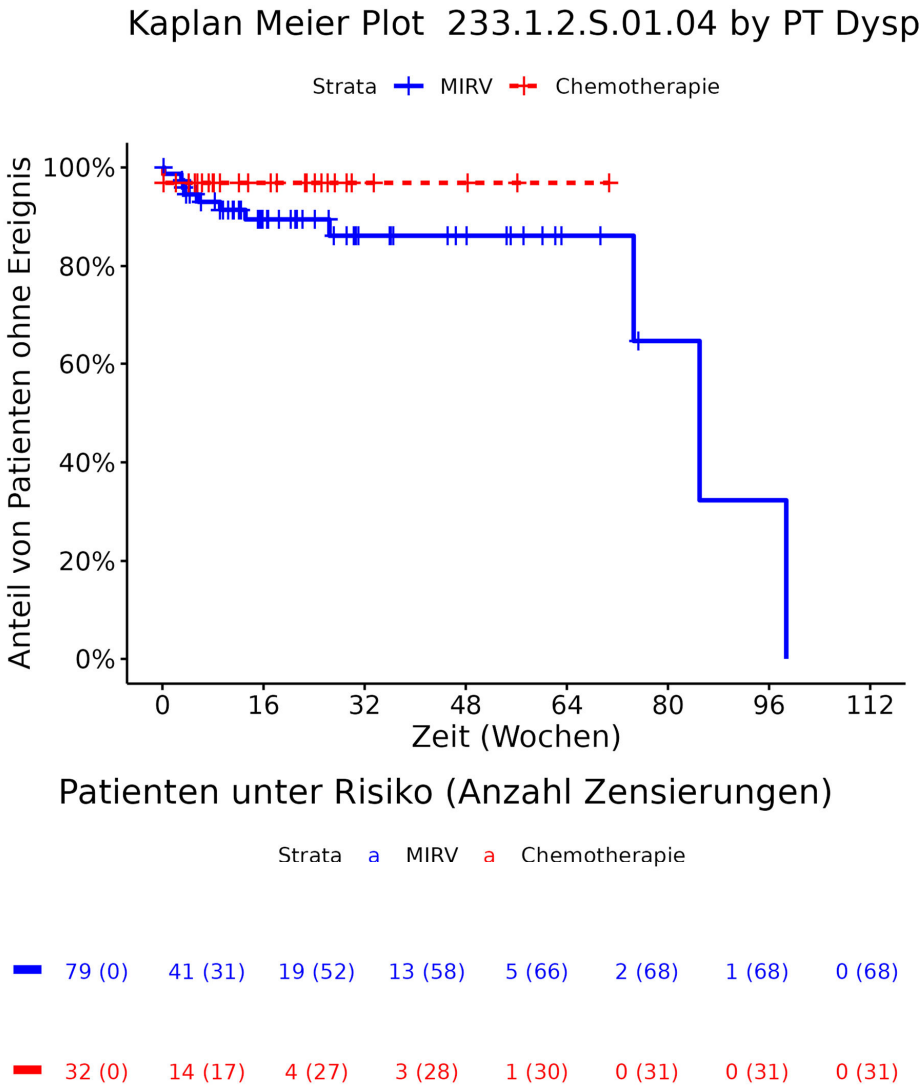
3.37. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation: Kaplan-Meier-Plot



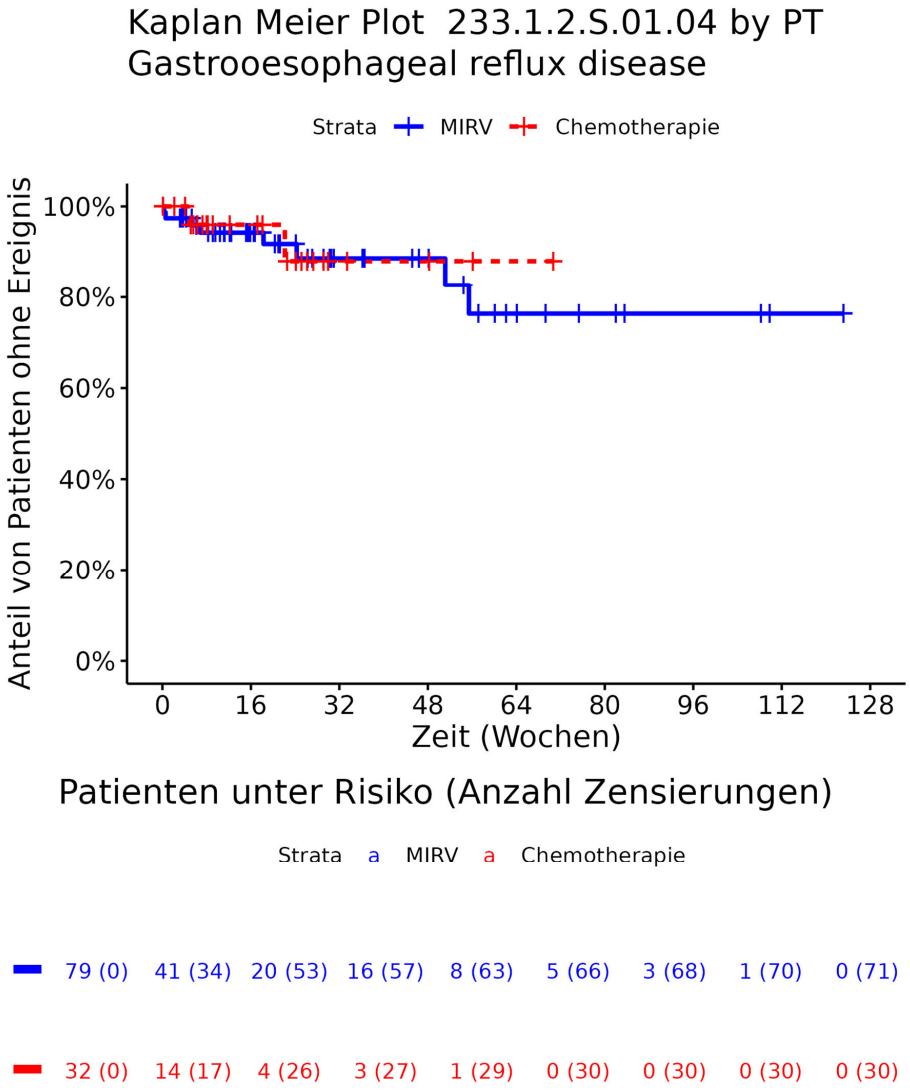
3.38. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö: Kaplan-Meier-Plot



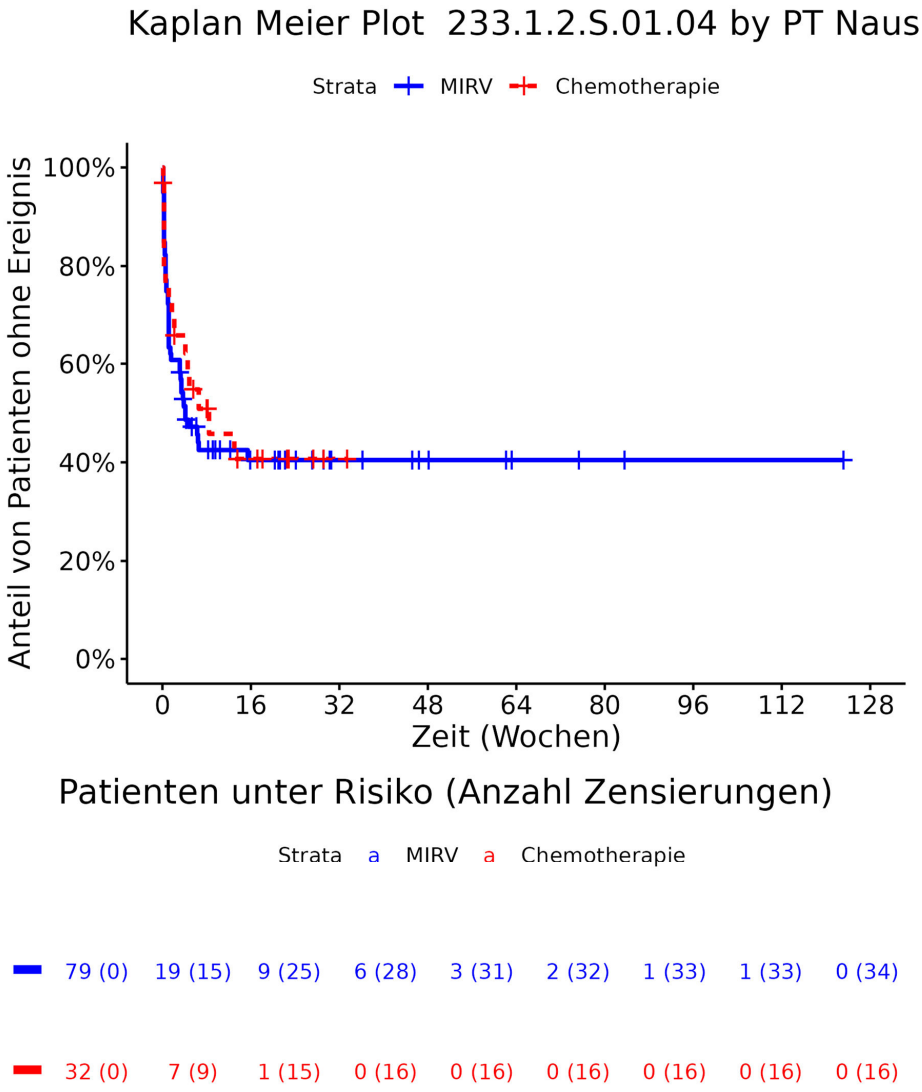
3.39. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie: Kaplan-Meier-Plot



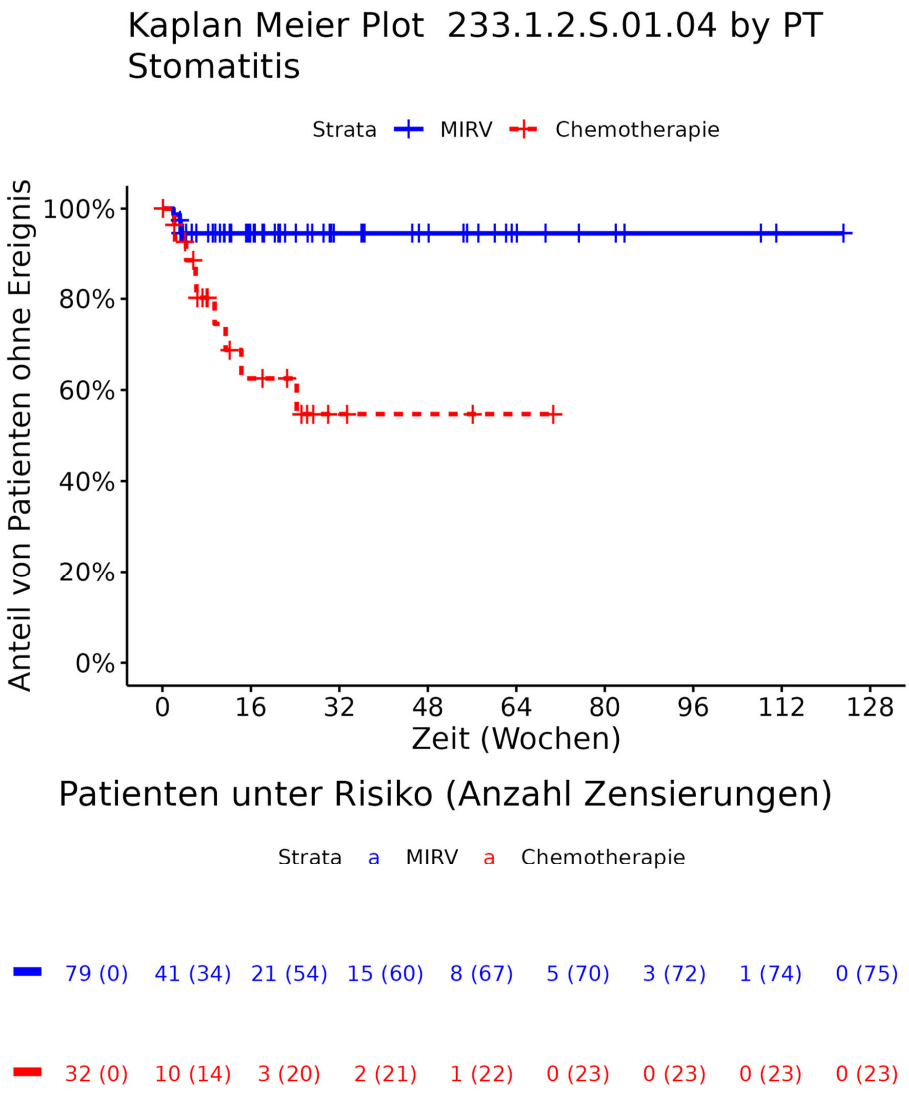
3.40. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastroösophageale Refluxerkrankung: Kaplan-Meier-Plot



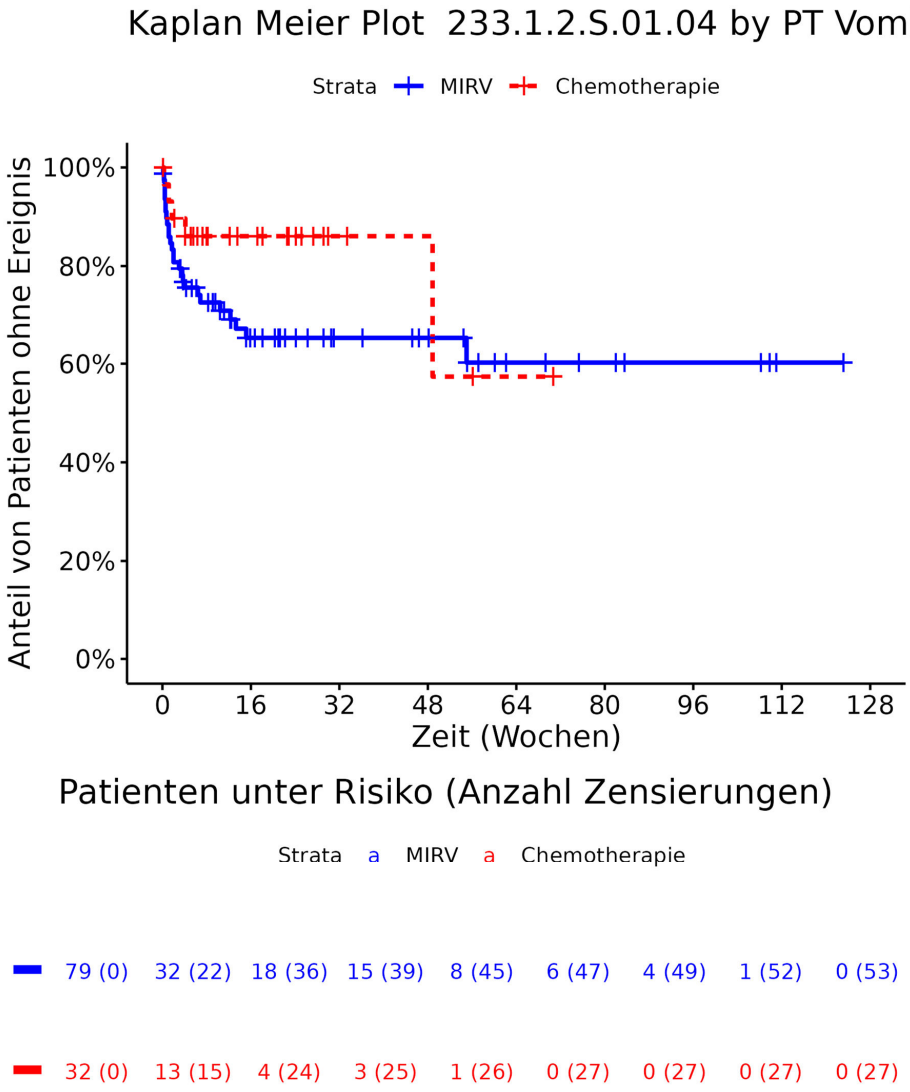
3.41. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit: Kaplan-Meier-Plot



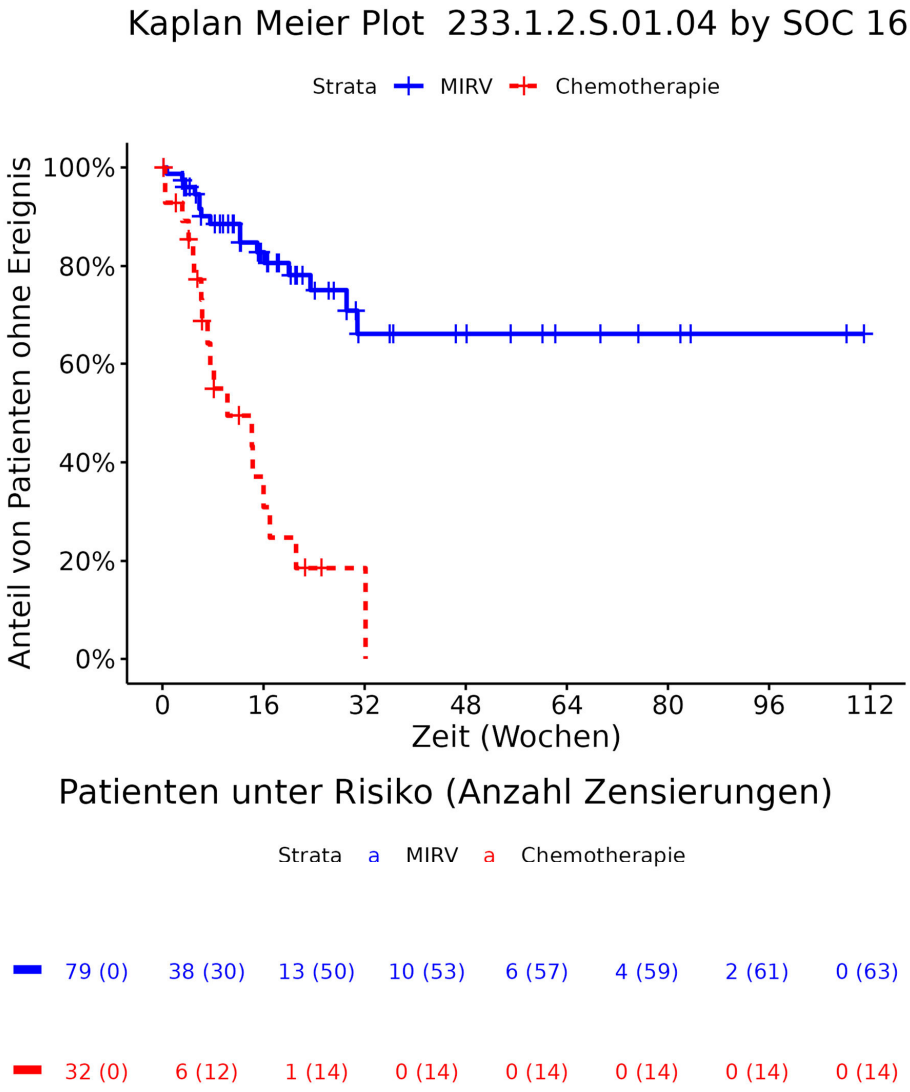
3.42. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis: Kaplan-Meier-Plot



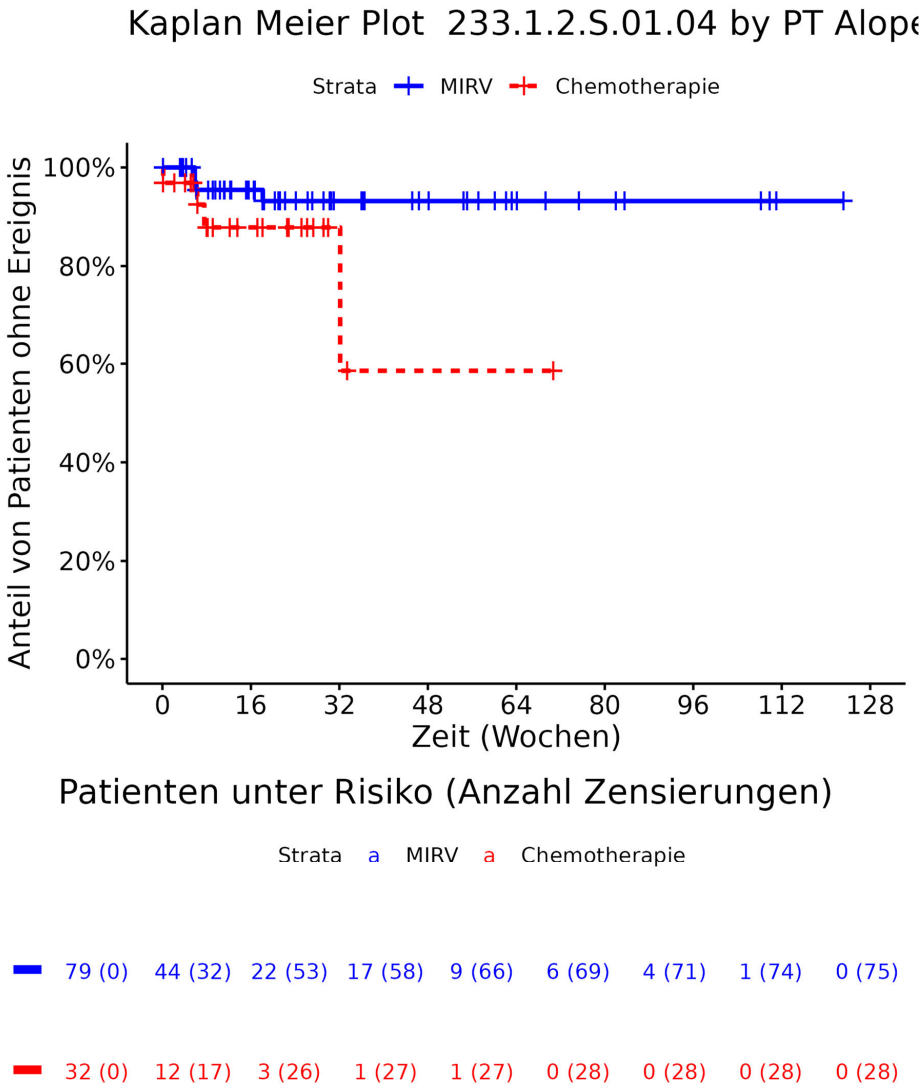
3.43. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen: Kaplan-Meier-Plot



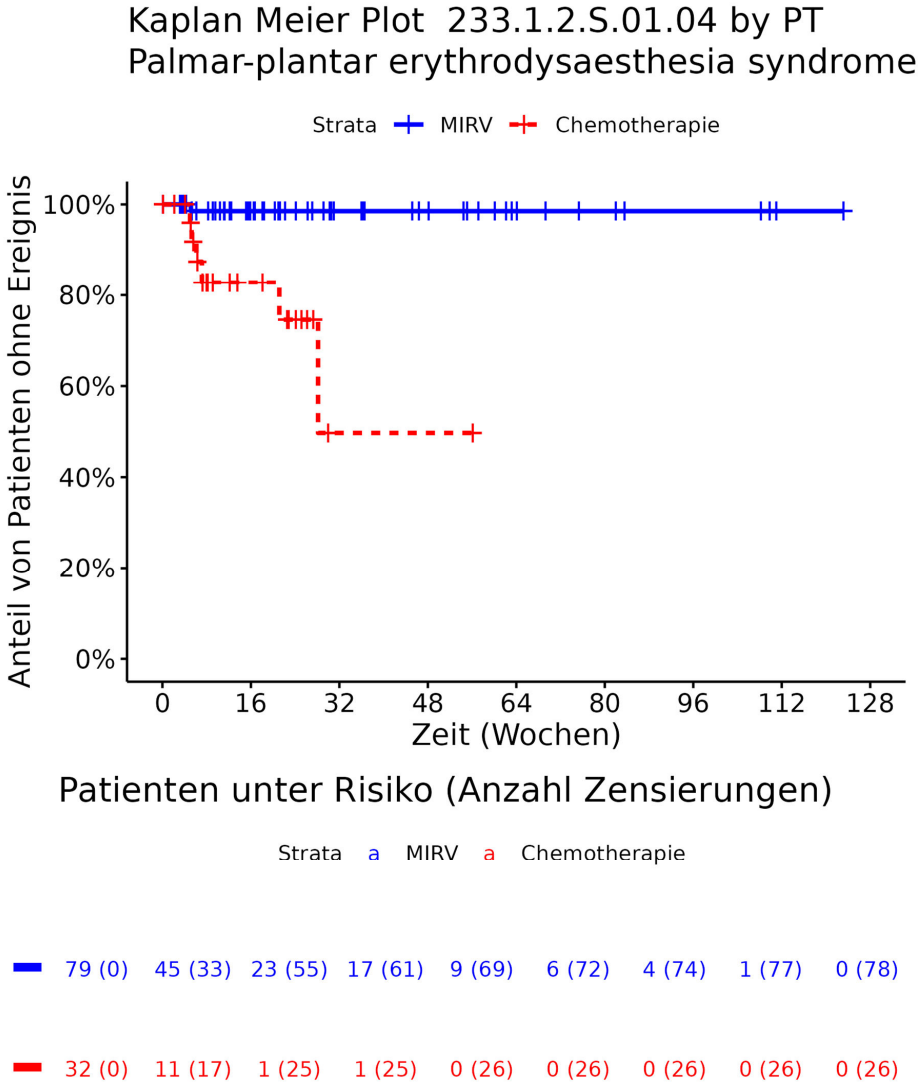
3.44. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



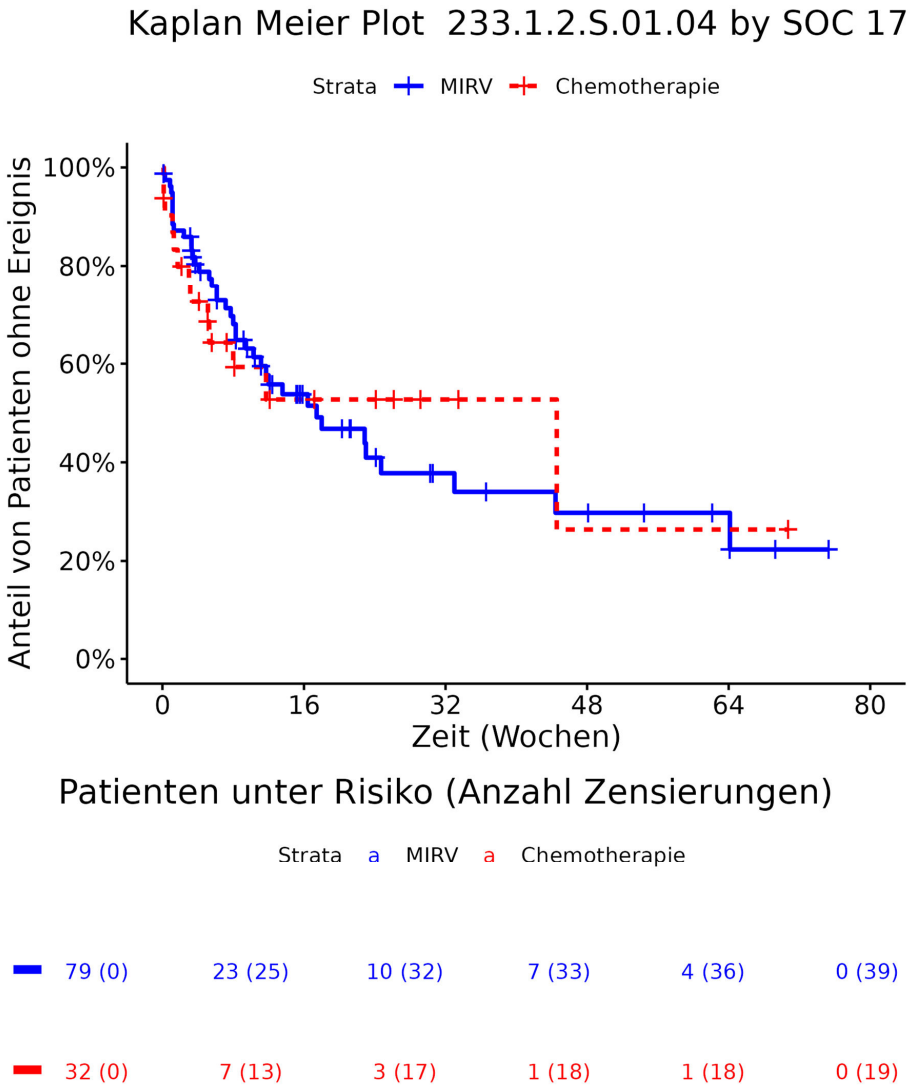
3.45. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie: Kaplan-Meier-Plot



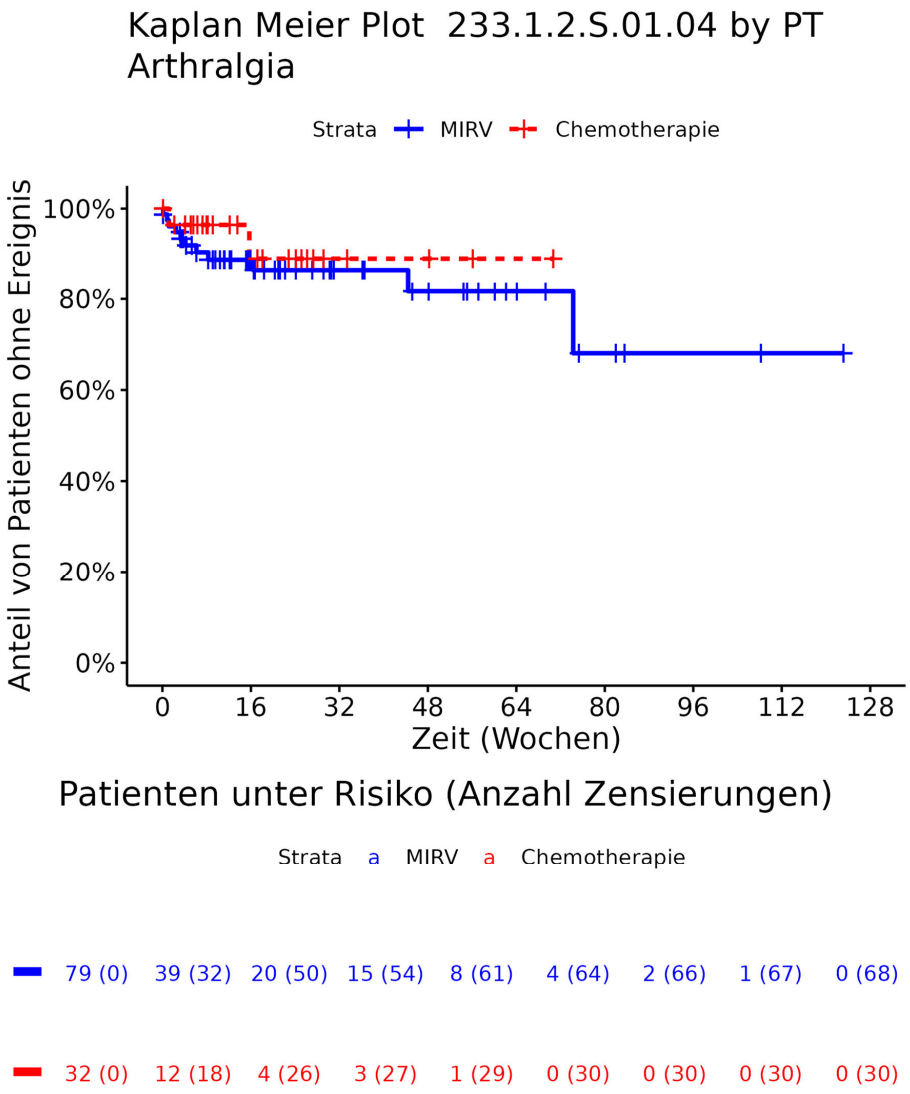
3.46. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom: Kaplan-Meier-Plot



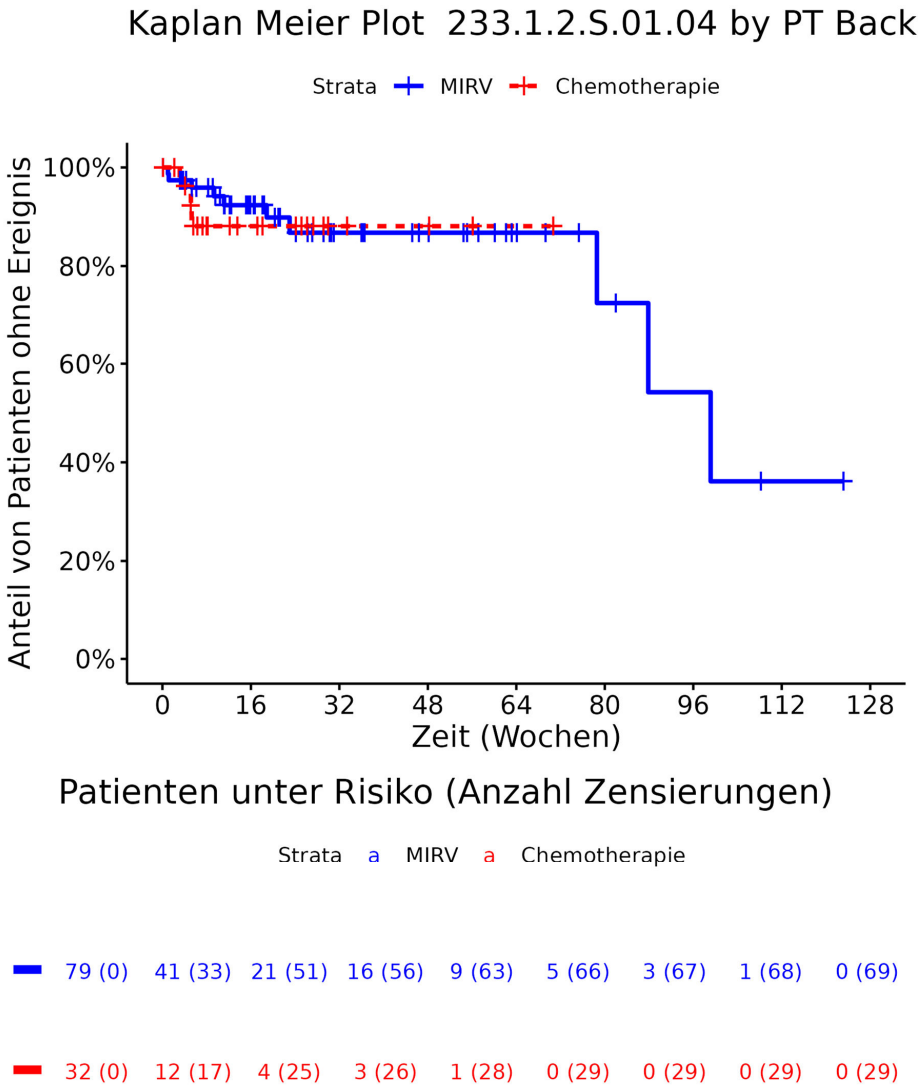
3.47. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



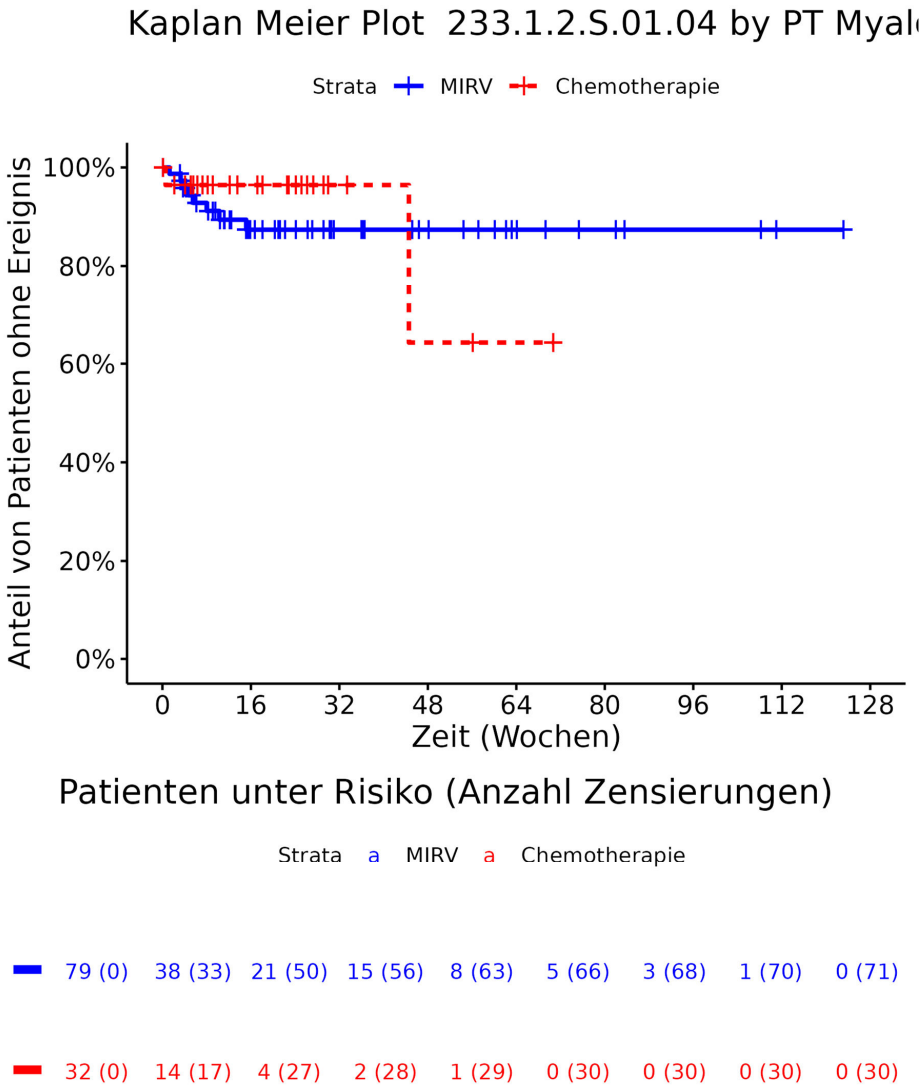
3.48. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie: Kaplan-Meier-Plot



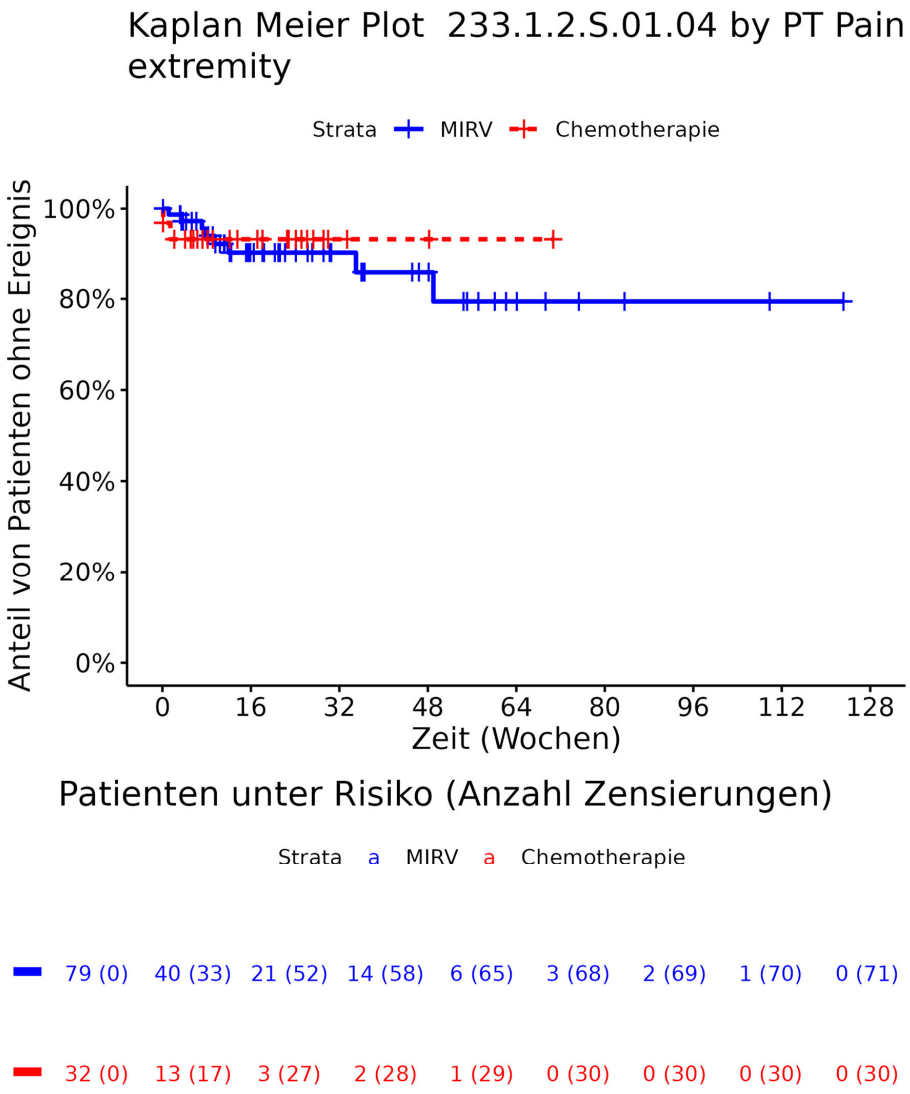
3.49. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rückenschmerzen: Kaplan-Meier-Plot



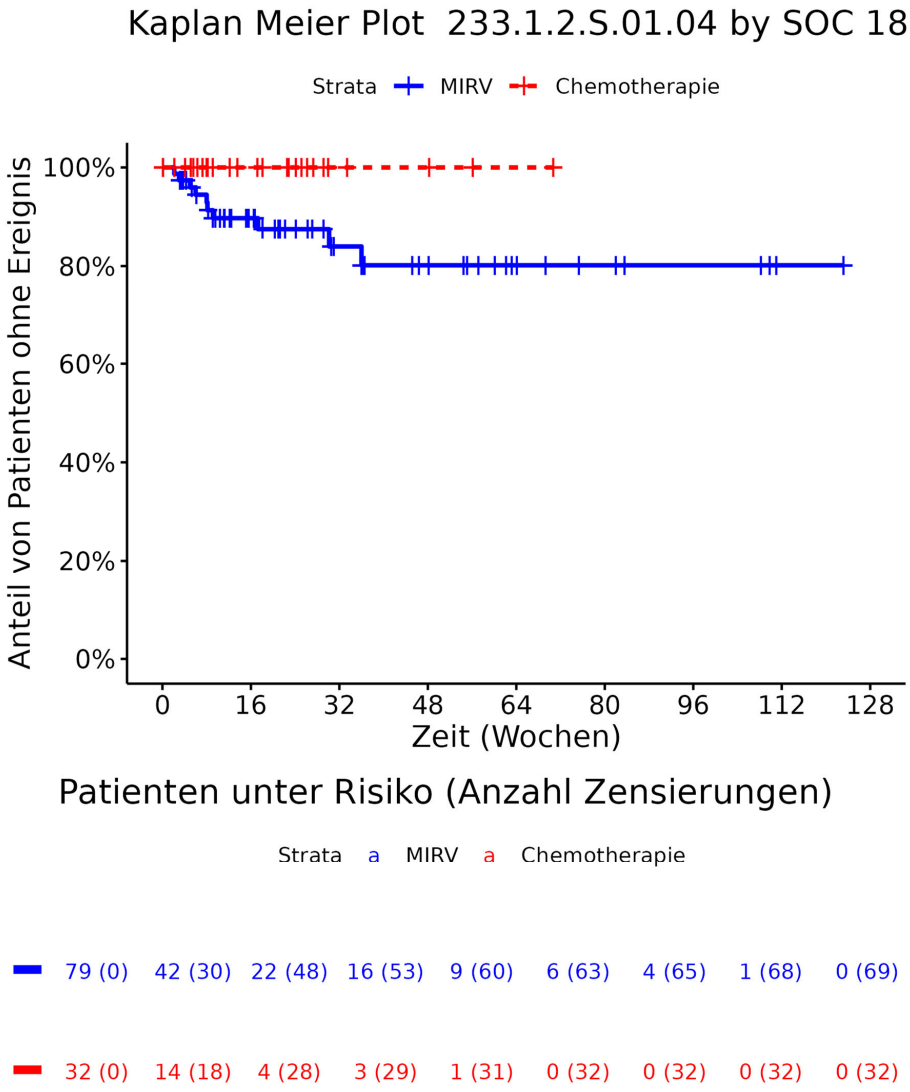
3.50. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie: Kaplan-Meier-Plot



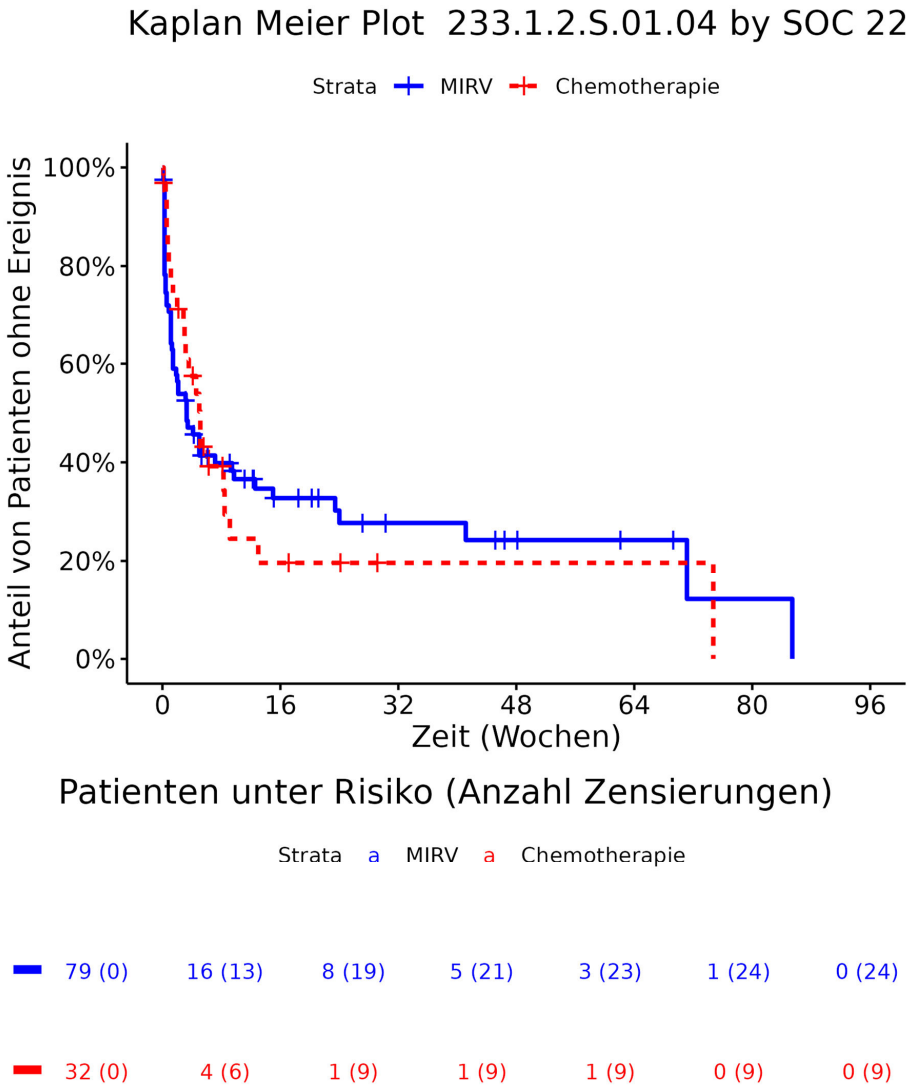
3.51. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerz in einer Extremität: Kaplan-Meier-Plot



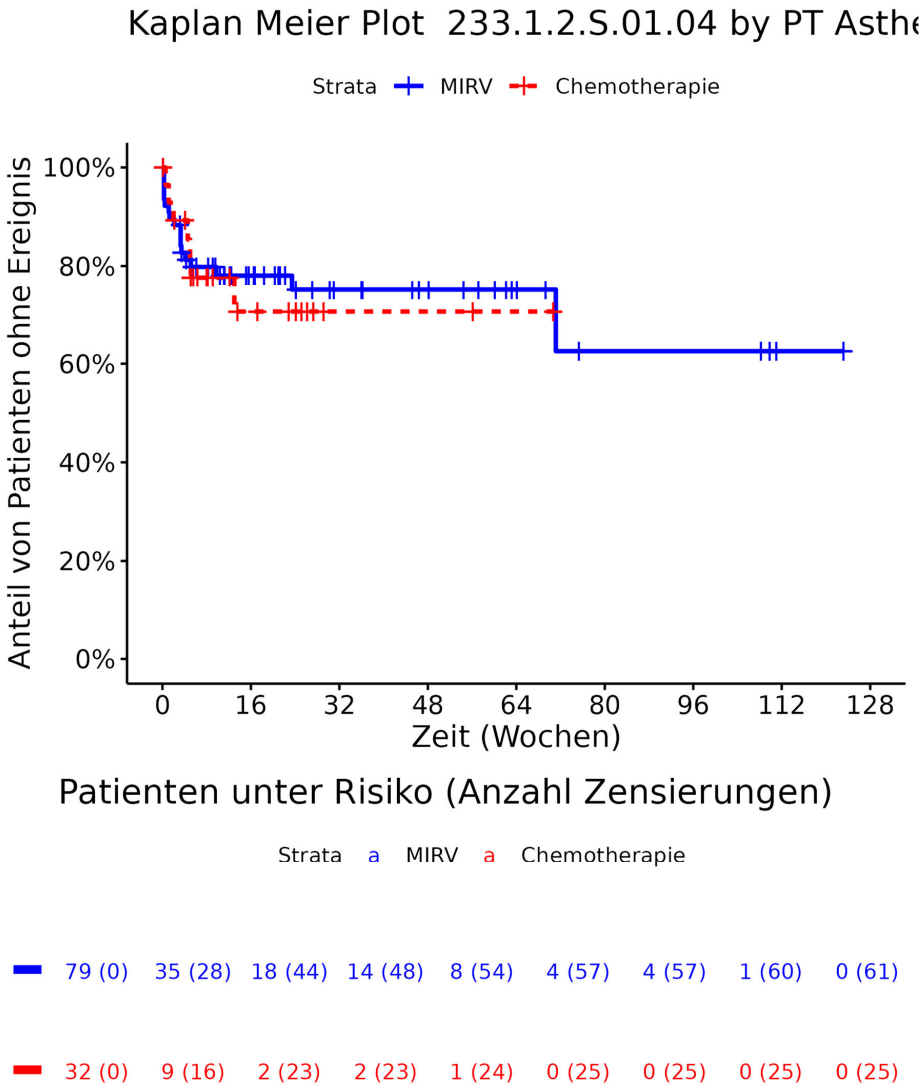
3.52. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



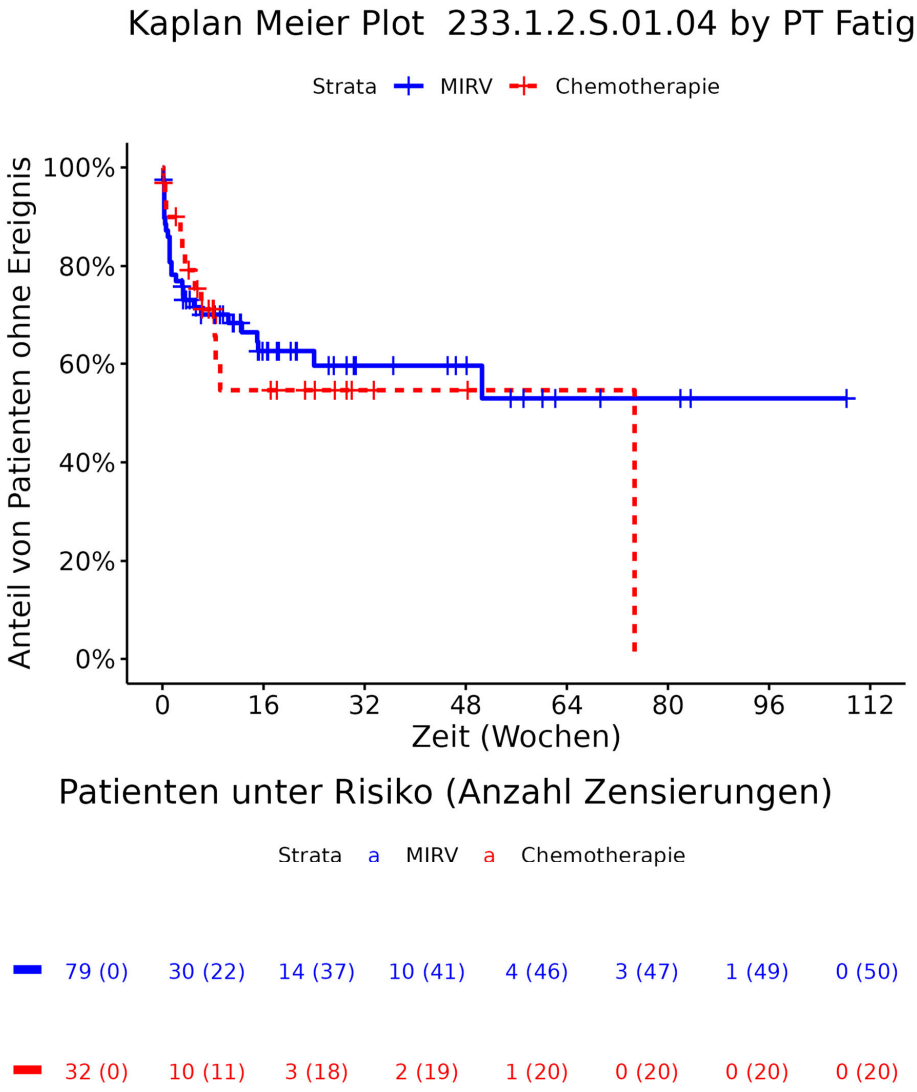
3.53. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



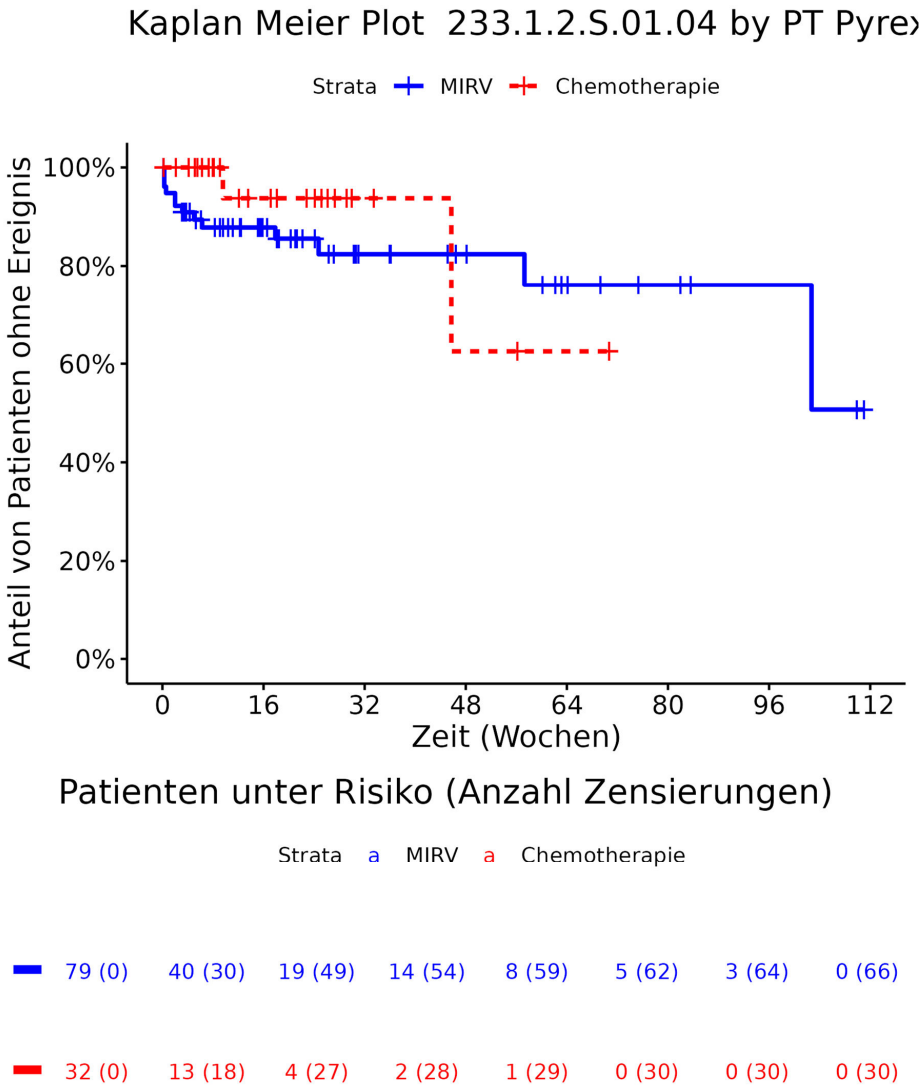
3.54. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie: Kaplan-Meier-Plot



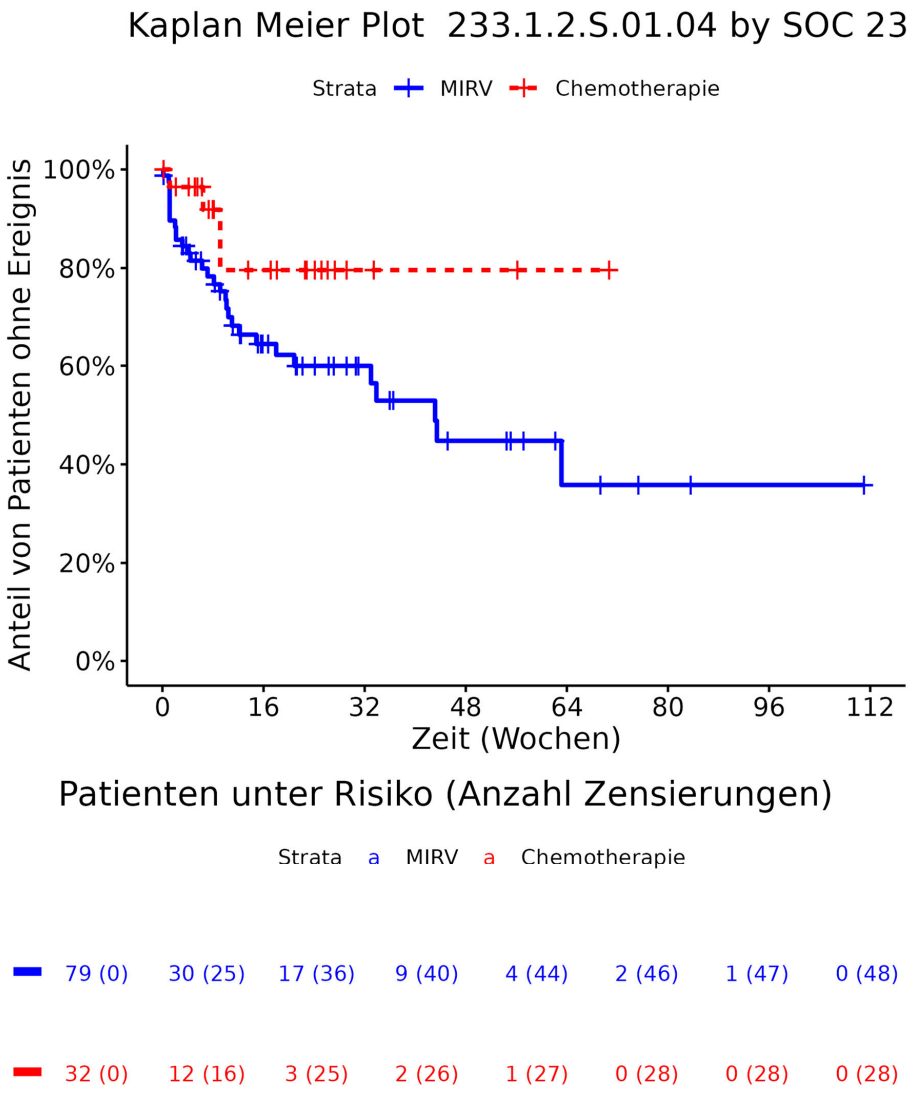
3.55. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung: Kaplan-Meier-Plot



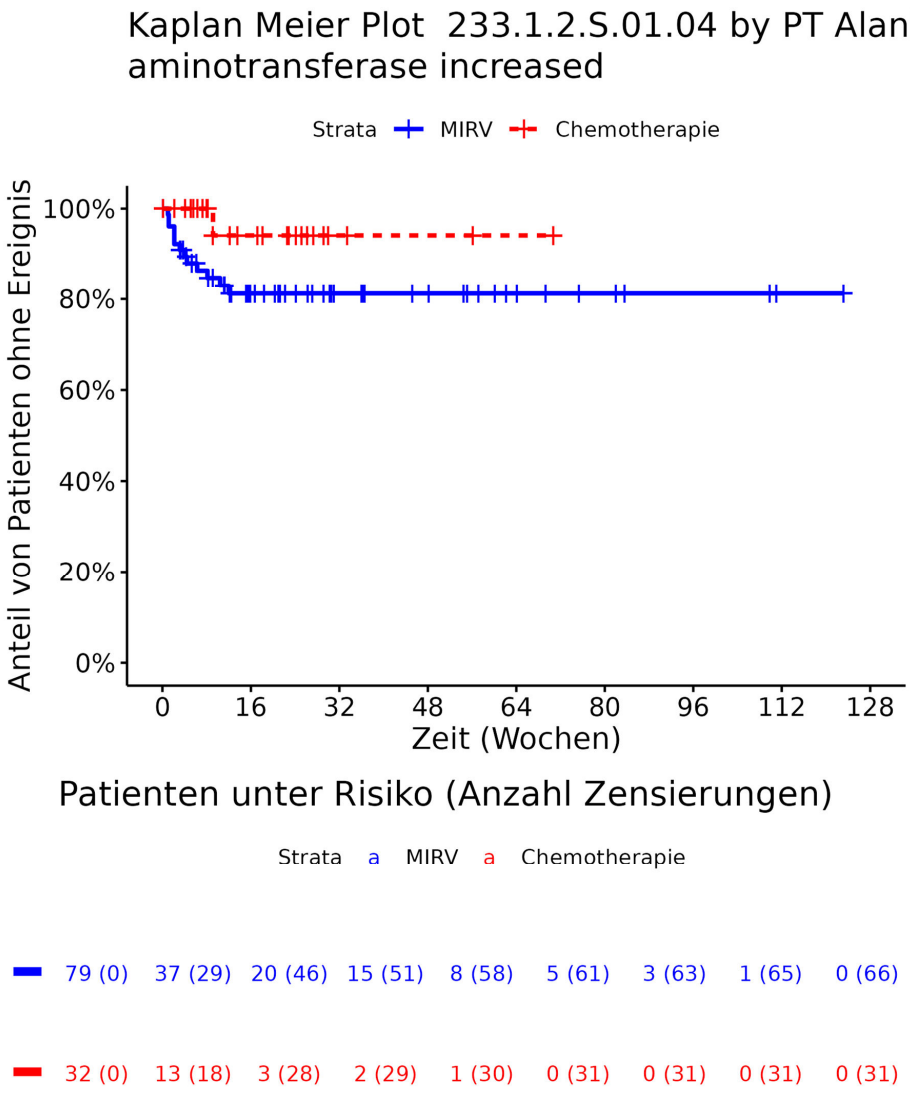
3.56. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber: Kaplan-Meier-Plot



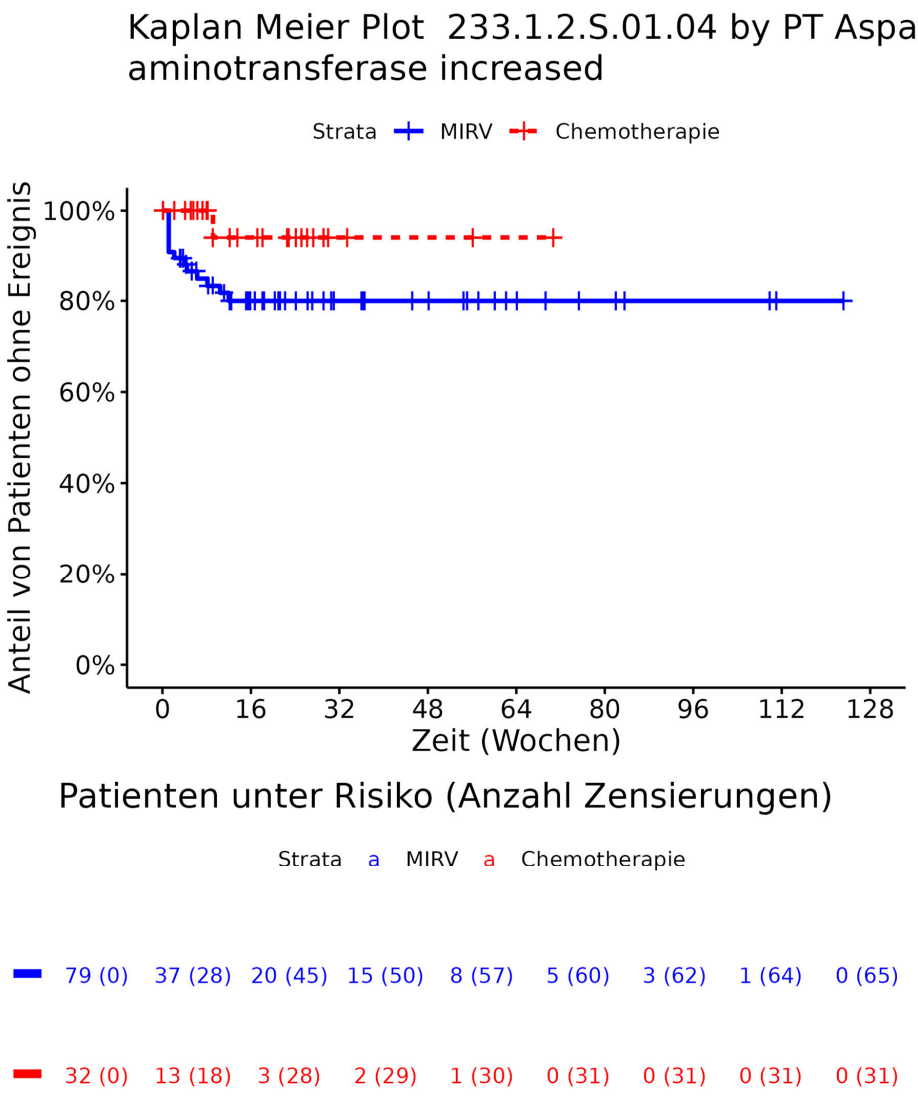
3.57. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



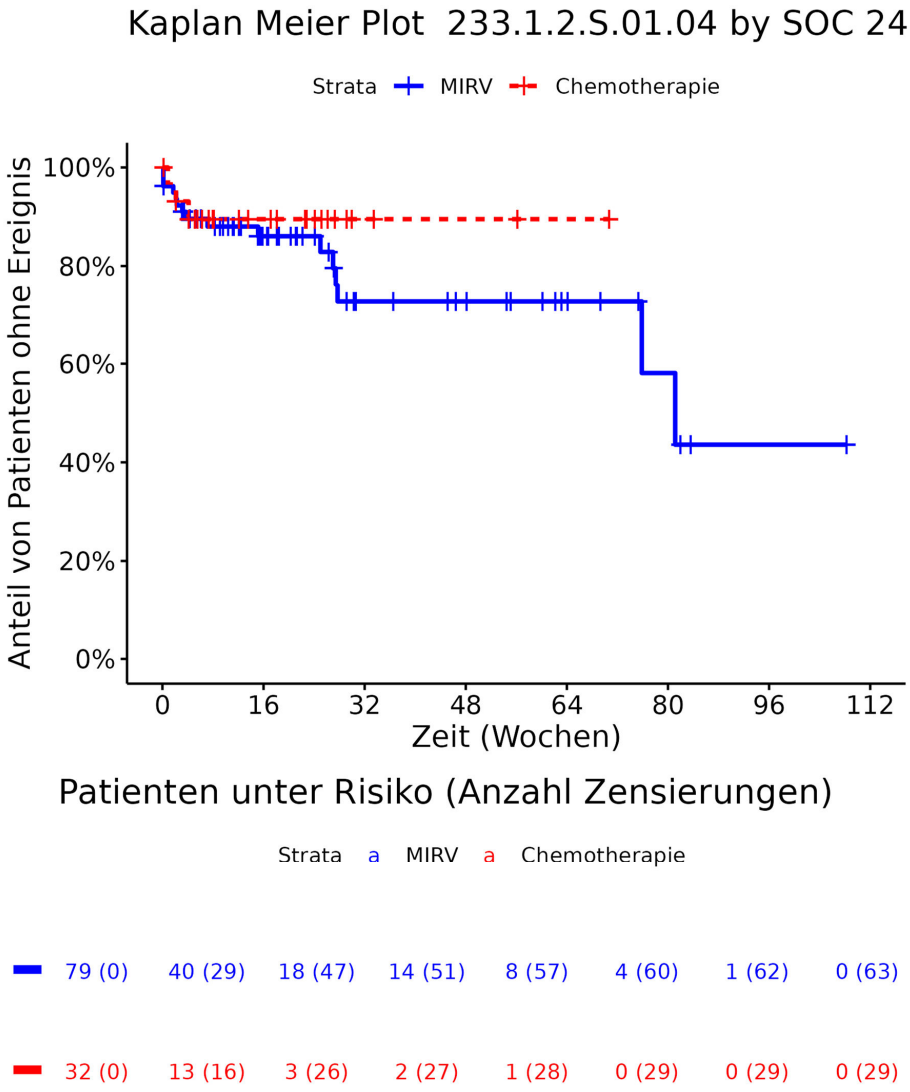
3.58. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot



3.59. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot



3.60. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.1.5: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse

3.61. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,6722
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,0213
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5803
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1032
Letztes Platin-freies Intervall	0,0687
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Neutropenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Psychiatrische Erkrankungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,4746
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1359
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,5120
Letztes Platin-freies Intervall	0,3333
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Angst: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Nervensystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,5635
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,1382
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5346
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,5175
Letztes Platin-freies Intervall	0,0839
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Augenerkrankungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,7685
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,9279
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6028
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1891
Letztes Platin-freies Intervall	0,0249
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Trockenes Auge: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,3935
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,3881
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4040
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1993
Letztes Platin-freies Intervall	0,2121
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Augenschmerzen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Keratopathie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,6399
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,3512
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4134
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,3069
Letztes Platin-freies Intervall	0,1926
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Sehen verschwommen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,0814
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,1308
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4226
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2567
Letztes Platin-freies Intervall	0,3744
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Diarrhö: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,8340
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,8905
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6316
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,3068
Letztes Platin-freies Intervall	0,1357
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Stomatitis: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,8378
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,4128
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,7827
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0572
Letztes Platin-freies Intervall	0,0735
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Alaninaminotransferase erhöht: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Aspartataminotransferase erhöht: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	0,0715
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

3.62. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Alter

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Alter			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	13 (32 %)	9 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	61,14 [18,143; NA]	16,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,208; 1,173] 0,1194	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	13 (33 %)	5 (45 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [22,143; NA]	6,29 [2,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,156; 1,331] 0,1734	
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	5 (12 %)	9 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [1,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,066; 0,593] 0,0030	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	11 (28 %)	6 (55 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [21,286; NA]	8,86 [0,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,148; 1,095] 0,0918	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	30 (75 %)	9 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	3,36 [1,143; 5,000]	16,57 [4,429; NA]

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,41 [1,136; 5,099] 0,0142	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	25 (64 %)	6 (55 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	6,71 [3,571; 24,714]	14,50 [1,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,28 [0,519; 3,145] 0,5856	
Augenerkrankungen (SOC)			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	26 (65 %)	4 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,71 [4,714; 19,000]	33,14 [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,89 [1,663; 14,378] 0,0007	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	25 (64 %)	2 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [5,143; 18,429]	NA [3,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,42 [1,047; 18,696] 0,0125	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	16 (40 %)	1 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	24,43 [24,143; 30,429]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,63 [1,005; 57,928] 0,0083	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	12 (31 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [16,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0835	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
< 65 Jahre	N	40	21

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	15 (38 %)	1 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	24,43 [24,143; 45,286]	NA [27,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,77 [1,143; 67,264] 0,0046	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	7 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [39,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1980	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	20 (50 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,14 [7,714; 30,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	16 (41 %)	1 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,43 [12,000; NA]	NA [3,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,55 [0,603; 34,371] 0,0648	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	20 (50 %)	4 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,00 [4,429; 72,000]	31,14 [9,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,40 [0,810; 7,089] 0,0859	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	23 (59 %)	3 (27 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,14 [0,714; NA]	NA [0,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,22 [0,665; 7,405] 0,1519	

FORWARD 1		**Behandlungsarm**	
		MIRV	**Chemotherapie**
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	7 (18 %)	11 (52 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [29,143; NA]	14,14 [5,000; 17,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,045; 0,381] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	9 (23 %)	7 (64 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [23,429; NA]	8,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,081; 0,609] 0,0060	

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.

3.63. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Baseline ECOG PS			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	21 (46 %)	9 (45 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	25,00 [18,143; NA]	16,14 [2,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,304; 1,480] 0,3354	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	5 (15 %)	5 (42 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	24,14 [1,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,061; 0,794] 0,0252	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	35 (76 %)	7 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	3,86 [2,143; 6,000]	29,14 [16,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,84 [1,254; 6,433] 0,0056	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	20 (61 %)	8 (67 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	4,29 [1,143; NA]	6,43 [1,000; 14,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,90 [0,393; 2,063] 0,8061	
Augenerkrankungen (SOC)			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	30 (65 %)	4 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,14 [4,714; 11,143]	NA [23,571; NA]

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,60 [1,609; 13,126] 0,0007	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	21 (64 %)	2 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,14 [5,143; 23,000]	NA [3,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,78 [0,885; 16,143] 0,0315	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	18 (39 %)	1 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,43 [18,429; NA]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,53 [1,001; 56,621] 0,0078	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	10 (30 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [16,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1074	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	13 (28 %)	1 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	45,29 [34,429; NA]	NA [27,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,13 [0,668; 39,346] 0,0476	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	9 (27 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	28,43 [24,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1131	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
0	N	46	20

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	22 (48 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	18,14 [8,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0006	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	14 (42 %)	1 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,00 [11,143; 32,143]	NA [3,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,41 [0,579; 33,643] 0,0754	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	23 (50 %)	4 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	20,86 [1,143; NA]	NA [18,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,62 [0,903; 7,624] 0,0494	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	20 (61 %)	3 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,29 [0,857; 29,571]	NA [0,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,32 [0,685; 7,888] 0,1356	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	7 (15 %)	11 (55 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	14,29 [6,143; 17,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,048; 0,348] < 0,0001	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	9 (27 %)	7 (58 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,86 [20,000; NA]	7,57 [0,429; 21,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,075; 0,619] 0,0063	

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
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.*		

3.64. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	15 (29 %)	7 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [23,286; NA]	24,14 [6,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,237; 1,447] 0,2631	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	11 (39 %)	7 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	61,14 [6,143; NA]	2,43 [1,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,114; 0,880] 0,0339	
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	14 (27 %)	10 (53 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	8,86 [2,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,183; 0,933] 0,0406	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	2 (7 %)	5 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [0,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,021; 0,589] 0,0057	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	38 (75 %)	10 (53 %)

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	3,43 [1,143; 5,000]	14,43 [3,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,68 [0,836; 3,394] 0,1263	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	17 (61 %)	5 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	5,14 [3,571; 24,714]	16,57 [6,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,09 [0,759; 5,748] 0,1316	
Augenerkrankungen (SOC)			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	37 (73 %)	5 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,29 [4,714; 15,857]	33,14 [16,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,89 [1,522; 9,936] 0,0009	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	14 (50 %)	1 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,14 [5,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,54 [0,985; 57,650] 0,0096	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	20 (39 %)	1 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [18,429; NA]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,97 [0,934; 52,060] 0,0102	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	8 (29 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	57,14 [11,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0937	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	15 (29 %)	1 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [28,429; NA]	NA [27,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,00 [0,658; 38,012] 0,0487	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	7 (25 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	45,29 [12,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0630	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	26 (51 %)	1 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,00 [9,000; 32,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,52 [1,560; 84,996] 0,0003	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	10 (36 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	16,29 [11,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0310	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	34 (67 %)	6 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	4,43 [0,714; 20,857]	31,14 [7,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,25 [0,943; 5,391] 0,0460	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	9 (32 %)	1 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	45,57 [29,571; NA]	NA [9,429; NA]

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,81 [0,475; 30,529] 0,1375	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	11 (22 %)	12 (63 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,857; NA]	10,29 [4,143; 17,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,063; 0,376] 0,0001	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	5 (18 %)	6 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [20,000; NA]	8,14 [4,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,069; 0,764] 0,0185	

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.

3.65. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	13 (33 %)	6 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [18,143; NA]	24,14 [2,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,55 [0,207; 1,458] 0,2479	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	13 (32 %)	8 (53 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	61,14 [22,143; NA]	12,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,159; 1,011] 0,0621	
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	6 (15 %)	7 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	8,29 [0,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,077; 0,700] 0,0112	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	10 (25 %)	8 (53 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	65,71 [1,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,156; 1,026] 0,0648	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	25 (64 %)	7 (41 %)

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	5,57 [3,143; 24,714]	29,14 [4,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,69 [0,729; 3,928] 0,2002	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	30 (75 %)	8 (53 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	3,86 [1,143; 4,714]	14,57 [3,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,00 [0,906; 4,409] 0,0694	
Augenerkrankungen (SOC)			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	27 (69 %)	2 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,14 [4,714; 9,857]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	19,65 [2,563; 150,622] < 0,0001	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	24 (60 %)	4 (27 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	16,29 [5,143; 30,143]	NA [16,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,46 [0,850; 7,125] 0,0664	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	14 (36 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	28,00 [12,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0162	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	14 (35 %)	1 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	57,14 [18,429; NA]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,55 [0,595; 34,736] 0,0692	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	10 (26 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	34,43 [24,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0668	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	12 (30 %)	1 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	45,29 [24,429; NA]	NA [27,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,61 [0,598; 35,513] 0,0696	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	18 (46 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,00 [8,143; 27,429]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0027	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	18 (45 %)	1 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [9,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,83 [1,044; 58,683] 0,0061	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	22 (56 %)	2 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,14 [0,571; NA]	NA [7,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,11 [1,196; 21,857] 0,0062	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	21 (52 %)	5 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	20,86 [2,714; NA]	31,14 [0,429; NA]

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,46 [0,547; 3,893] 0,4339	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	3 (8 %)	7 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	16,00 [4,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,023; 0,373] 0,0004	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	13 (32 %)	11 (73 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	29,14 [20,000; NA]	8,14 [4,143; 17,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,087; 0,495] 0,0006	

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.

3.66. 233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Letztes Platin-freies Intervall			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	6 (21 %)	6 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [22,143; NA]	16,14 [2,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,088; 0,888] 0,0353	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	20 (40 %)	8 (44 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [18,143; NA]	24,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,259; 1,374] 0,2419	
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	4 (14 %)	6 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	8,86 [0,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,054; 0,691] 0,0113	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	12 (24 %)	9 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	65,71 [2,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,156; 0,887] 0,0322	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	13 (45 %)	6 (43 %)

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	62,14 [4,000; NA]	14,57 [3,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,310; 2,212] 0,7105	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	42 (84 %)	9 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	2,43 [1,143; 4,143]	16,57 [4,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,76 [1,336; 5,721] 0,0026	
Augenerkrankungen (SOC)			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	16 (55 %)	5 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [4,714; 18,429]	23,57 [1,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,83 [0,665; 5,039] 0,2198	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	35 (70 %)	1 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,71 [4,714; 19,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	17,30 [2,365; 126,474] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	10 (34 %)	1 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	18,43 [8,714; NA]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,04 [0,760; 47,987] 0,0329	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	18 (36 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,43 [24,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0147	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	5 (17 %)	1 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [13,286; NA]	NA [27,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,52 [0,291; 21,839] 0,3577	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	17 (34 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	39,14 [24,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0191	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	10 (34 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	24,14 [11,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0139	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	26 (52 %)	1 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	19,00 [9,000; 32,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,60 [1,436; 78,233] 0,0006	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	14 (48 %)	4 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	61,57 [1,143; NA]	31,14 [0,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,15 [0,374; 3,524] 0,8073	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	29 (58 %)	3 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	20,71 [0,714; 72,000]	NA [18,857; NA]

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,18 [1,270; 13,767] 0,0046	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	3 (10 %)	8 (57 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	7,57 [4,857; 14,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,012; 0,301] 0,0001	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	13 (26 %)	10 (56 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [29,143; NA]	16,00 [5,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,117; 0,630] 0,0039	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	4 (14 %)	1 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [9,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,47 [0,163; 13,217] 0,7224	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	10 (20 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0528	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

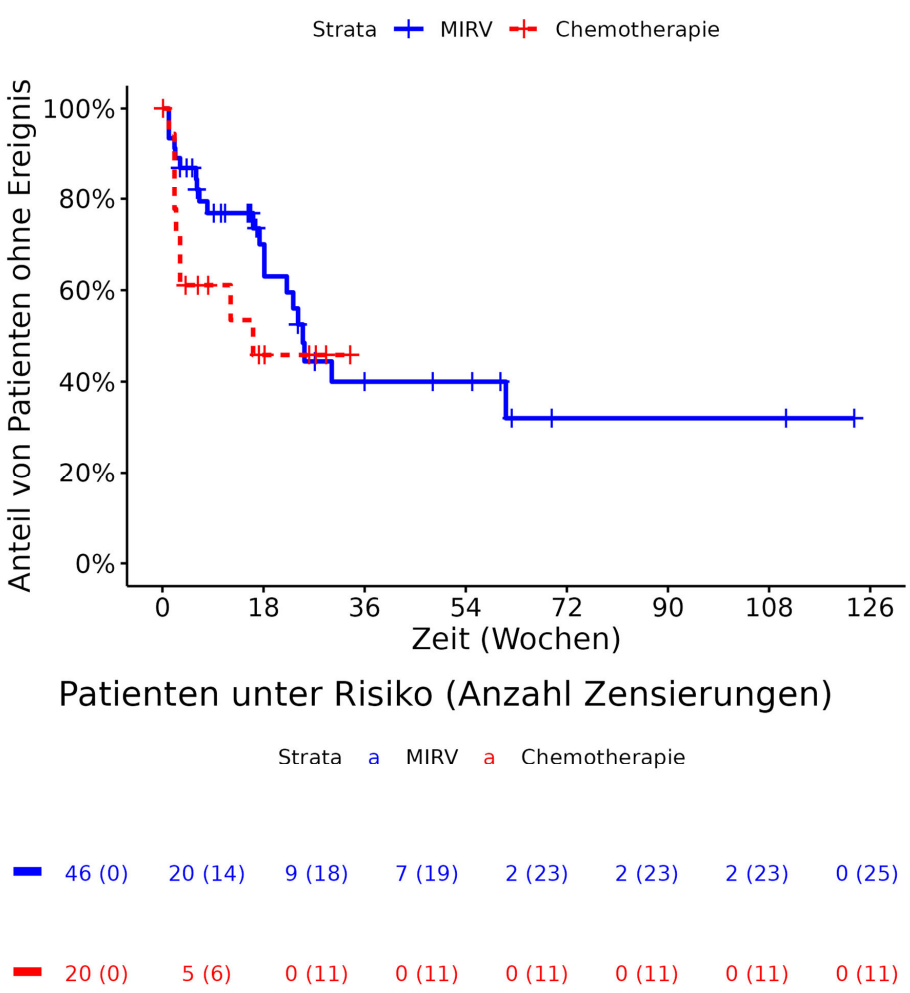
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

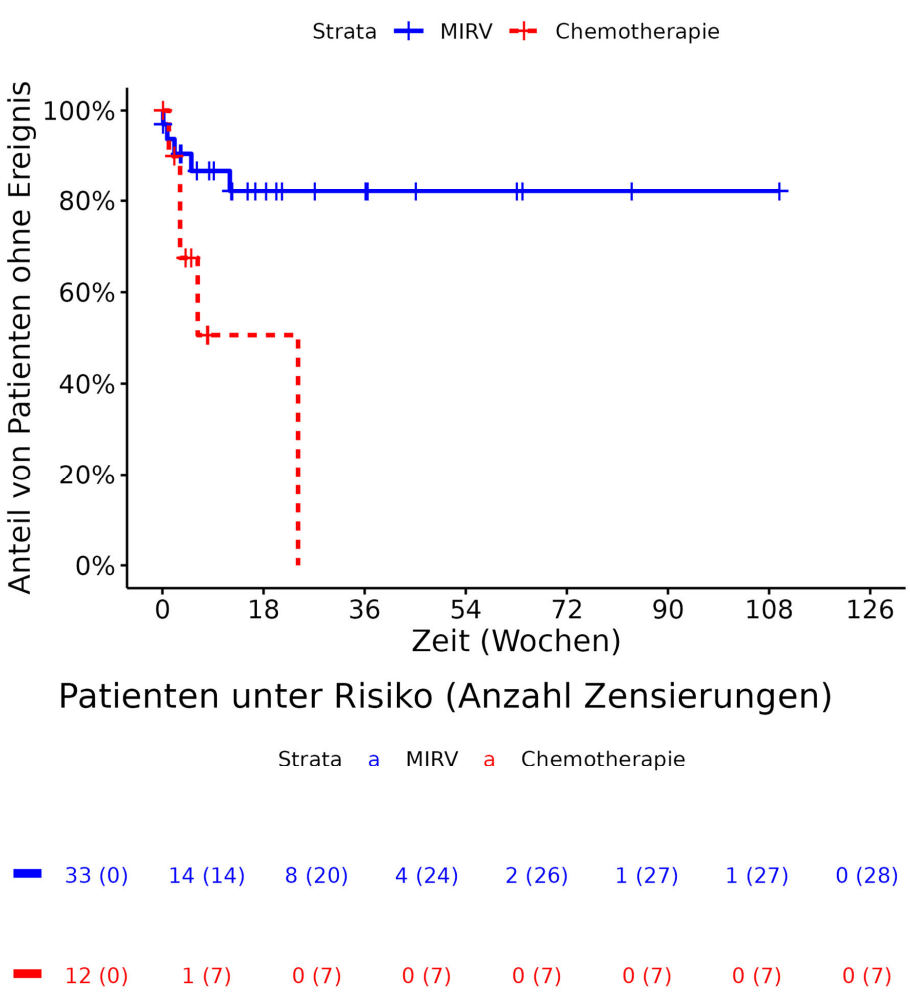
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

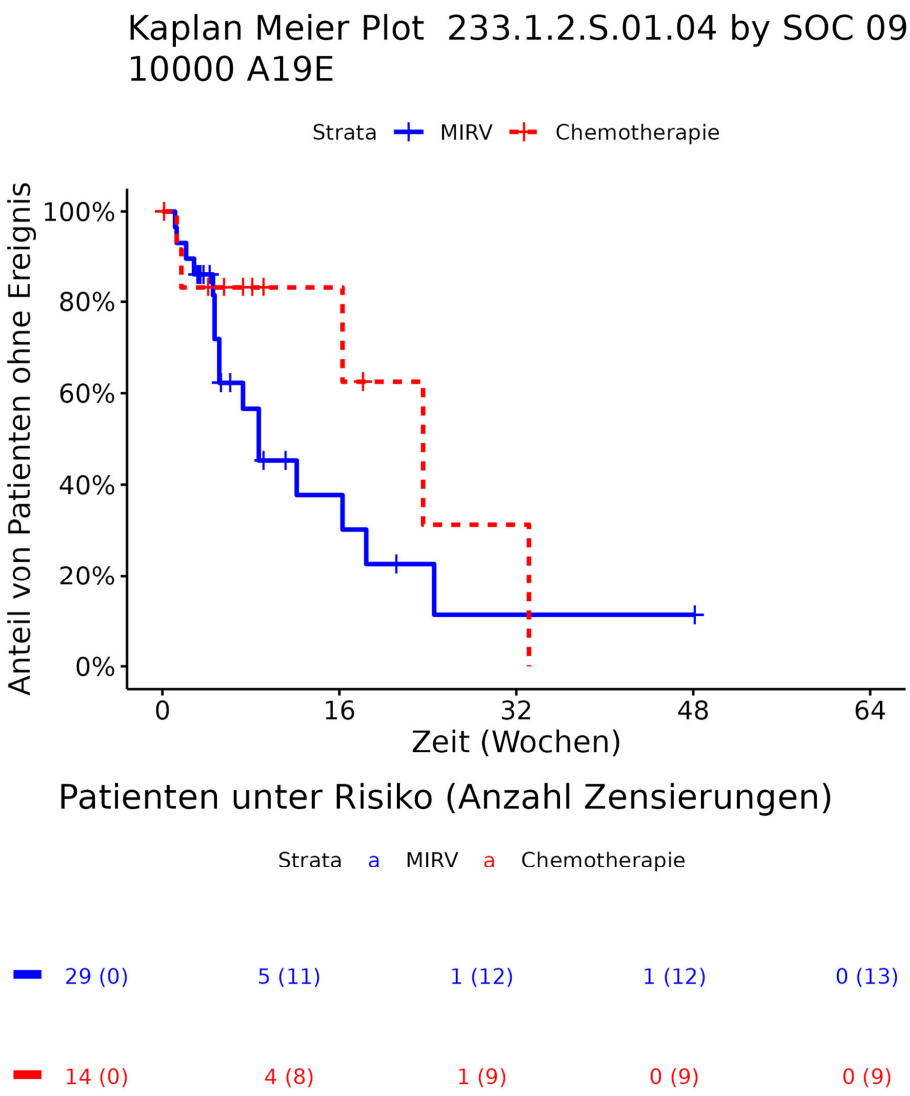
3.66.1.233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Gesamt SOC : Baseline ECOG PS : 0



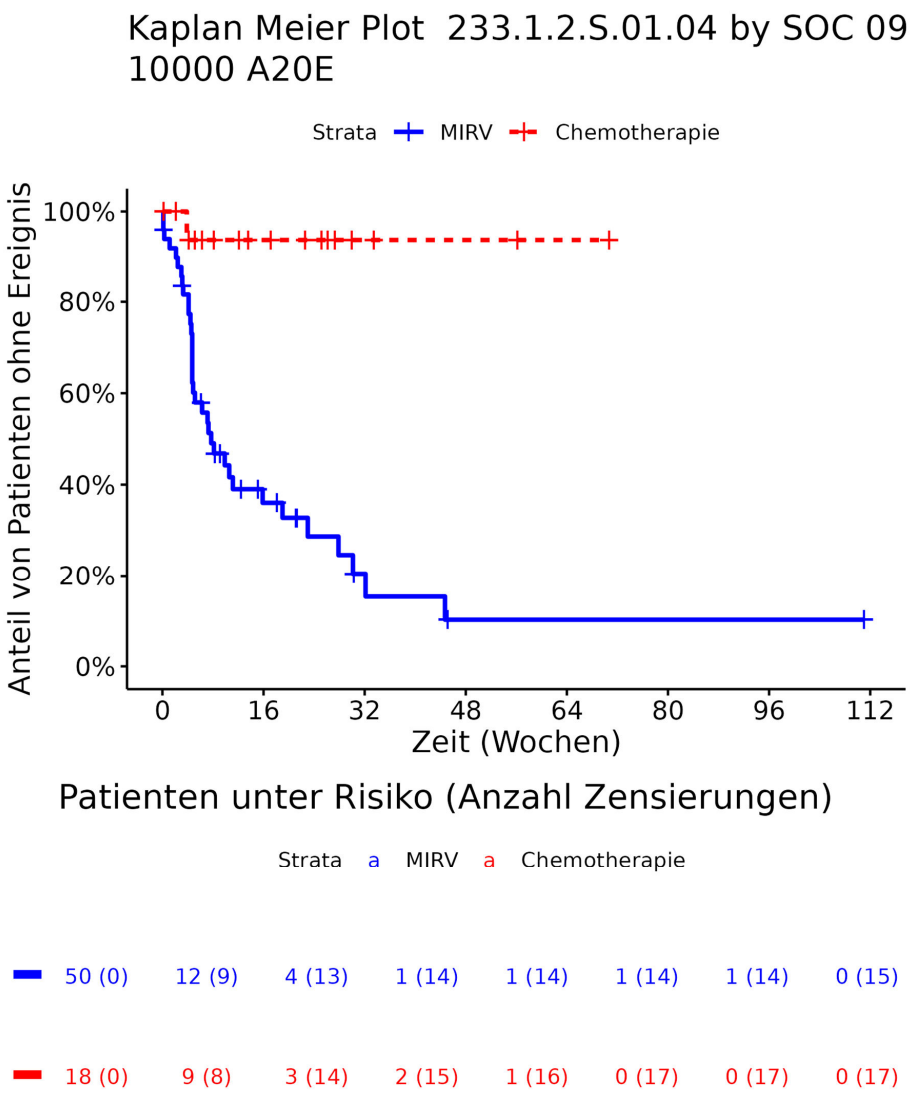
3.66.2.233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Gesamt SOC : Baseline ECOG PS : 1



3.66.3.233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Gesamt SOC : Letztes Platin-freies Intervall : ≤ 3 Monate



3.66.4.233.1.2.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Gesamt SOC : Letztes Platin-freies Intervall : > 3 Monate



Anhang 4-I2.2: Schwere unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-I2.2.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT: Analyse

1. 233.1.2.S.04.02 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1. 233.1.2.S.04.02 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			
N	79	32	RR	OR	ARR
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**

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	79	32	RR	OR	ARR
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**
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 Gastrointestinaltrakts (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**
Abdominalschmerz (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
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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (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 Verabreichungsort (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**

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
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
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.

Anhang 4-I2.2.2: Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse

2. 233.1.2.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE

2.1. 233.1.2.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	79	32	
Zeit bis zum ersten schweren UE			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	0,44 [0,247; 0,788] 0,0075
Ereignisse (%)	37 (47 %)	20 (62 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,86 [19,000; NA]	9,00 [3,143; 10,429]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

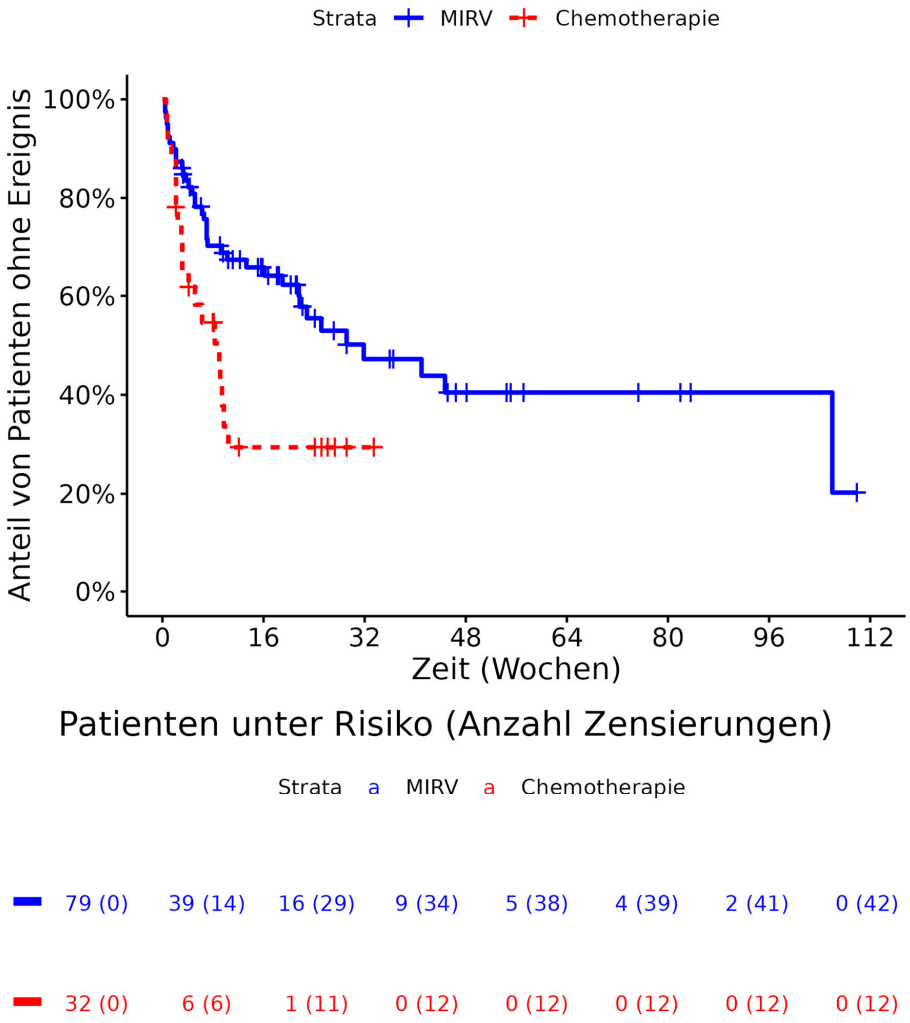
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.2.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.2.3: Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.2.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schweren UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,4013
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,7601
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,0554
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,3959
Letztes Platin-freies Intervall	0,2192
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.2.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Alter

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Alter			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	15 (38 %)	13 (62 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [22,857; NA]	8,29 [2,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,159; 0,749] 0,0084	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	22 (56 %)	7 (64 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	21,71 [5,143; NA]	9,00 [2,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,64 [0,268; 1,544] 0,3405	

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.

2.5.233.1.2.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Baseline ECOG PS			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	19 (41 %)	13 (65 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	44,71 [21,714; NA]	9,00 [2,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,178; 0,770] 0,0104	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	18 (55 %)	7 (58 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	19,00 [6,571; NA]	8,29 [0,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,266; 1,593] 0,3609	

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.

2.6.233.1.2.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	21 (41 %)	9 (47 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [21,571; NA]	10,43 [5,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,69 [0,314; 1,532] 0,3775	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	16 (57 %)	11 (85 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	29,14 [6,571; 44,714]	3,00 [2,143; 9,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,096; 0,553] 0,0014	

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.

2.7.233.1.2.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	18 (46 %)	10 (59 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	25,14 [10,286; NA]	8,29 [2,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,257; 1,225] 0,1603	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	19 (48 %)	10 (67 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	41,00 [16,143; NA]	9,14 [2,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,182; 0,929] 0,0399	

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.

2.8.233.1.2.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	14 (48 %)	11 (79 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	22,86 [7,000; NA]	4,64 [2,143; 9,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,183; 0,928] 0,0370	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	23 (46 %)	9 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	44,71 [16,143; NA]	9,43 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,265; 1,292] 0,2009	

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.

Anhang 4-I2.2.4: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Analyse

3. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
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] < 0,0001
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**
	MIRV	**Chemotherapie**	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**79**	**32**	
Augenerkrankungen (SOC)	**11 (14 %) 106,00 [44,714; NA] (Wochen)**	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] 0,1832**
Katarakt (PT)	6 (8 %) NA [78,571; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,4004
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] 0,3232
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] 0,0163
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (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
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
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

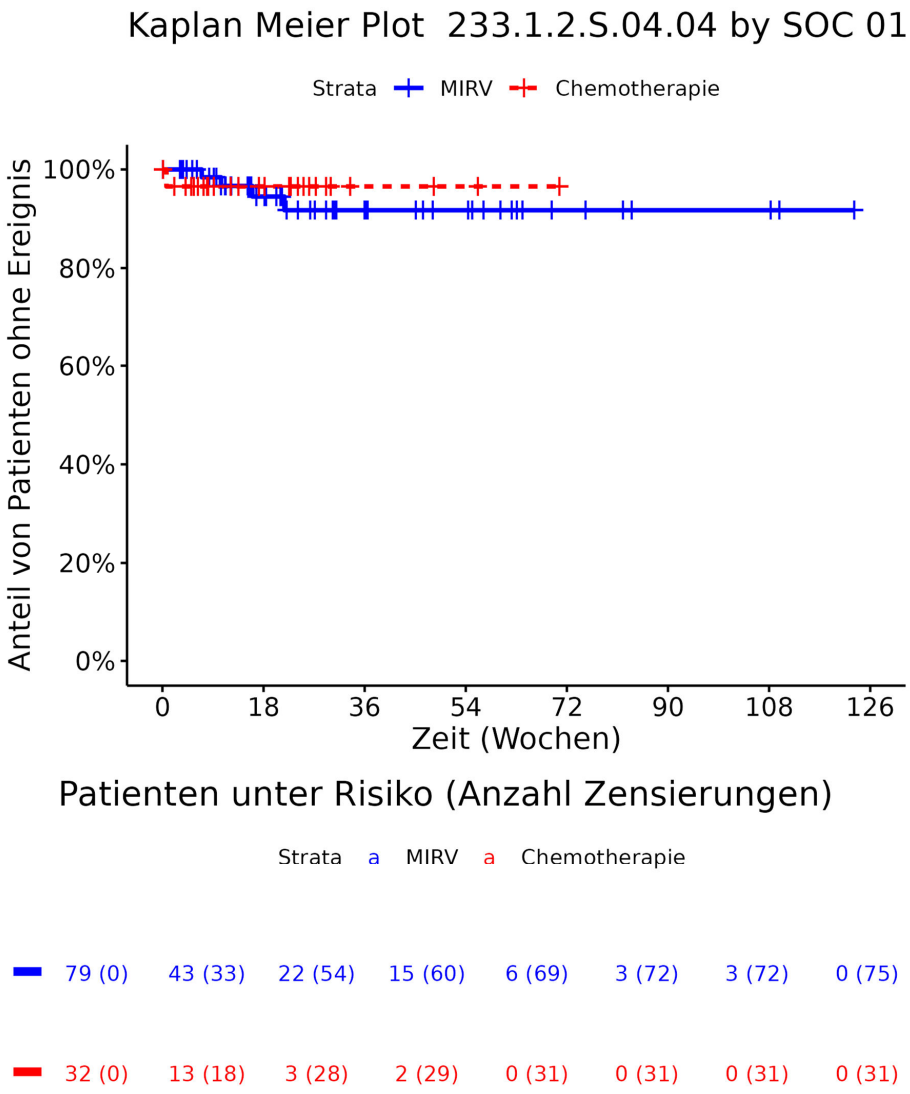
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

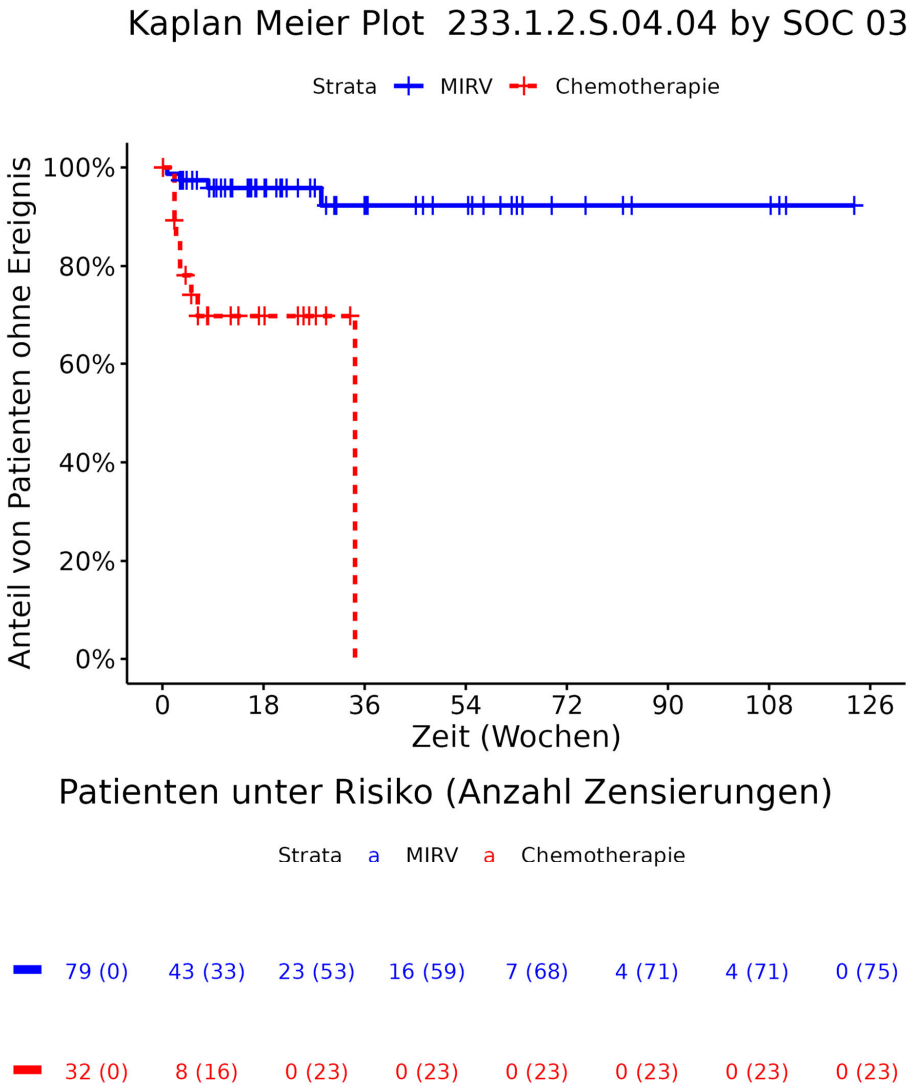
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

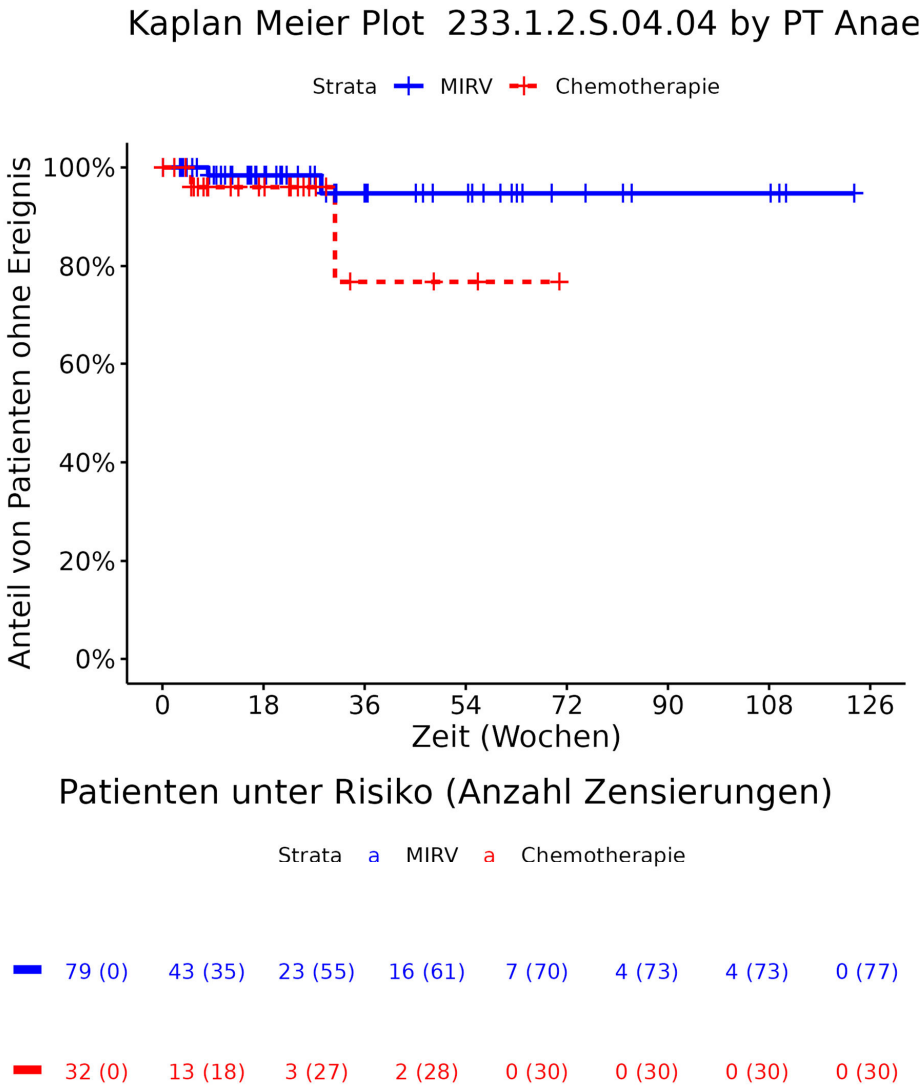
3.2. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



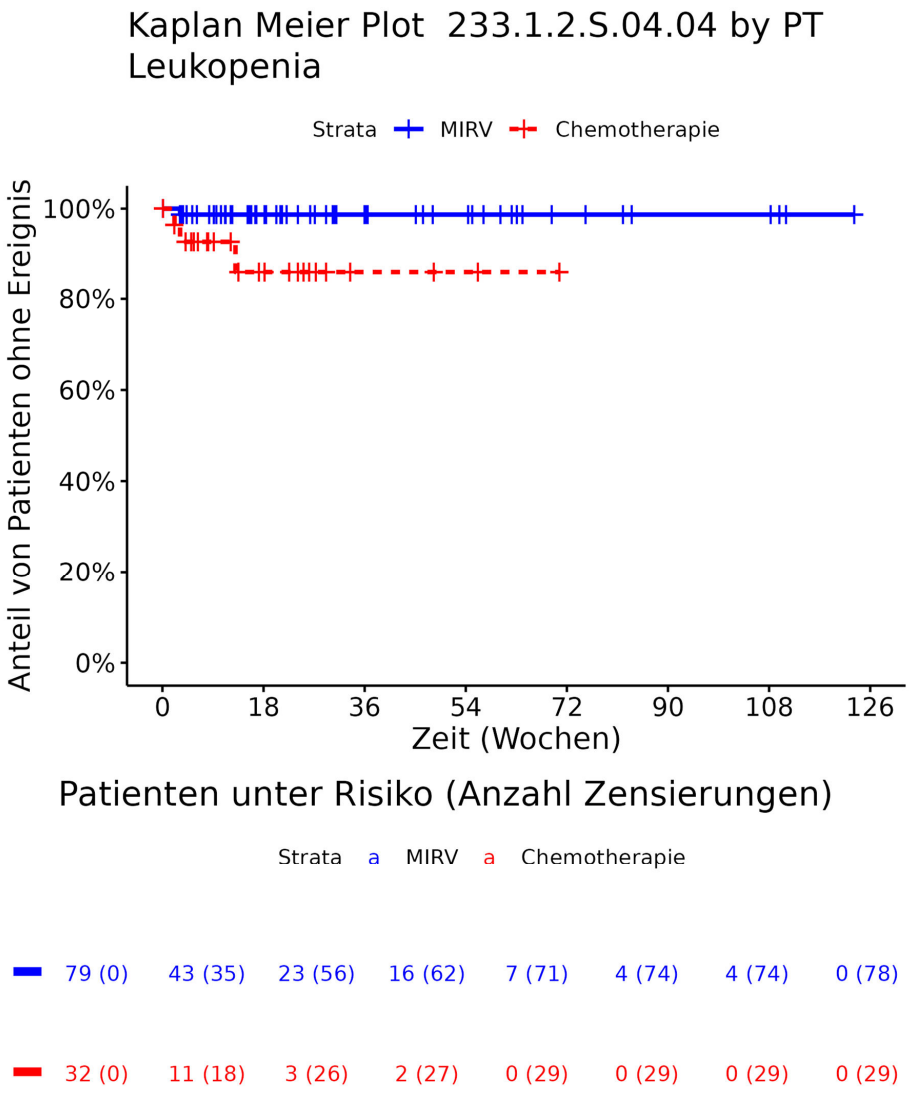
3.3. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



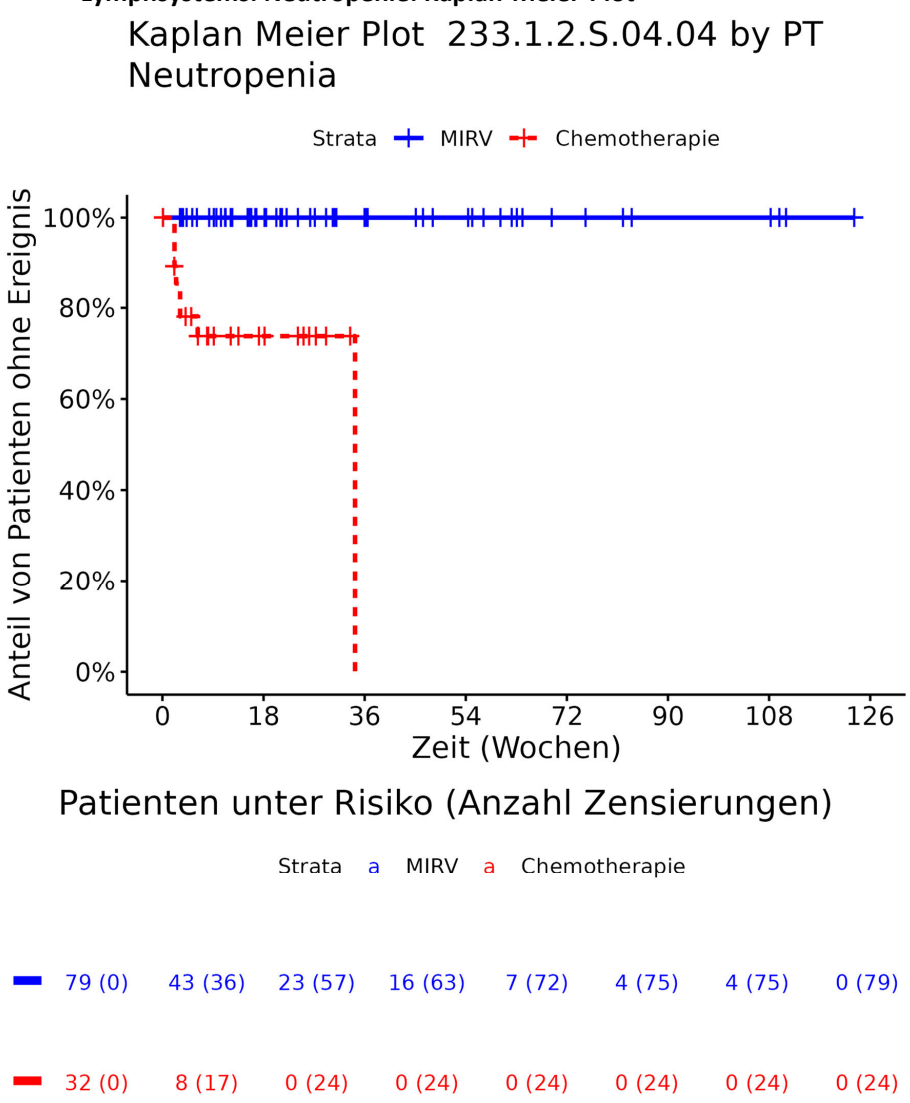
3.4. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot



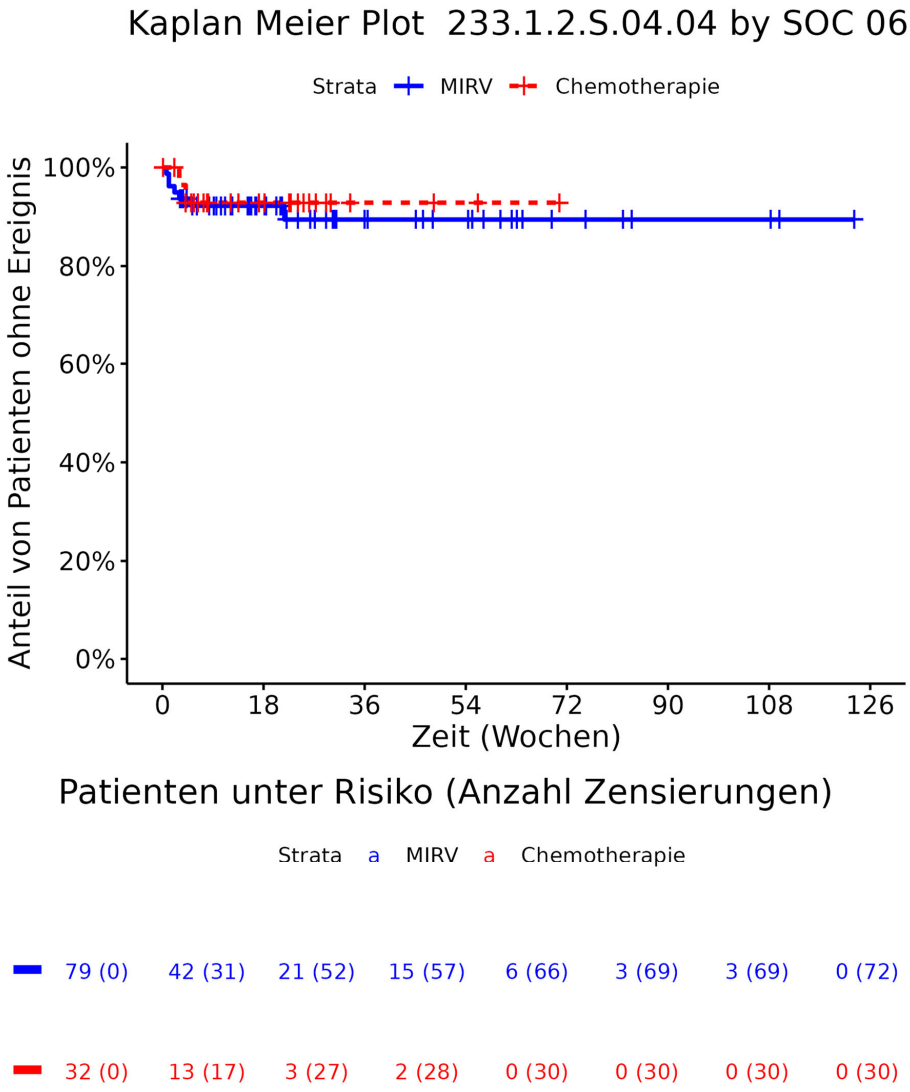
3.5. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie: Kaplan-Meier-Plot



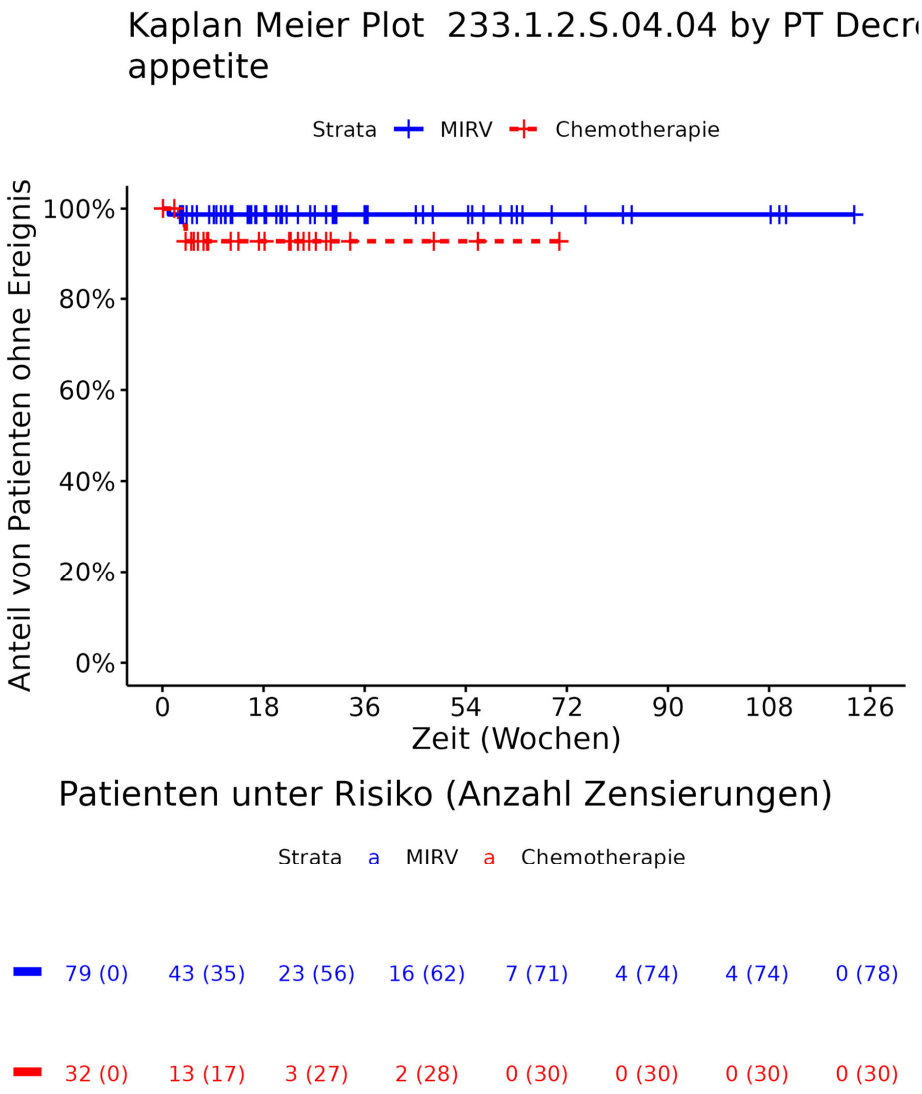
3.6. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot



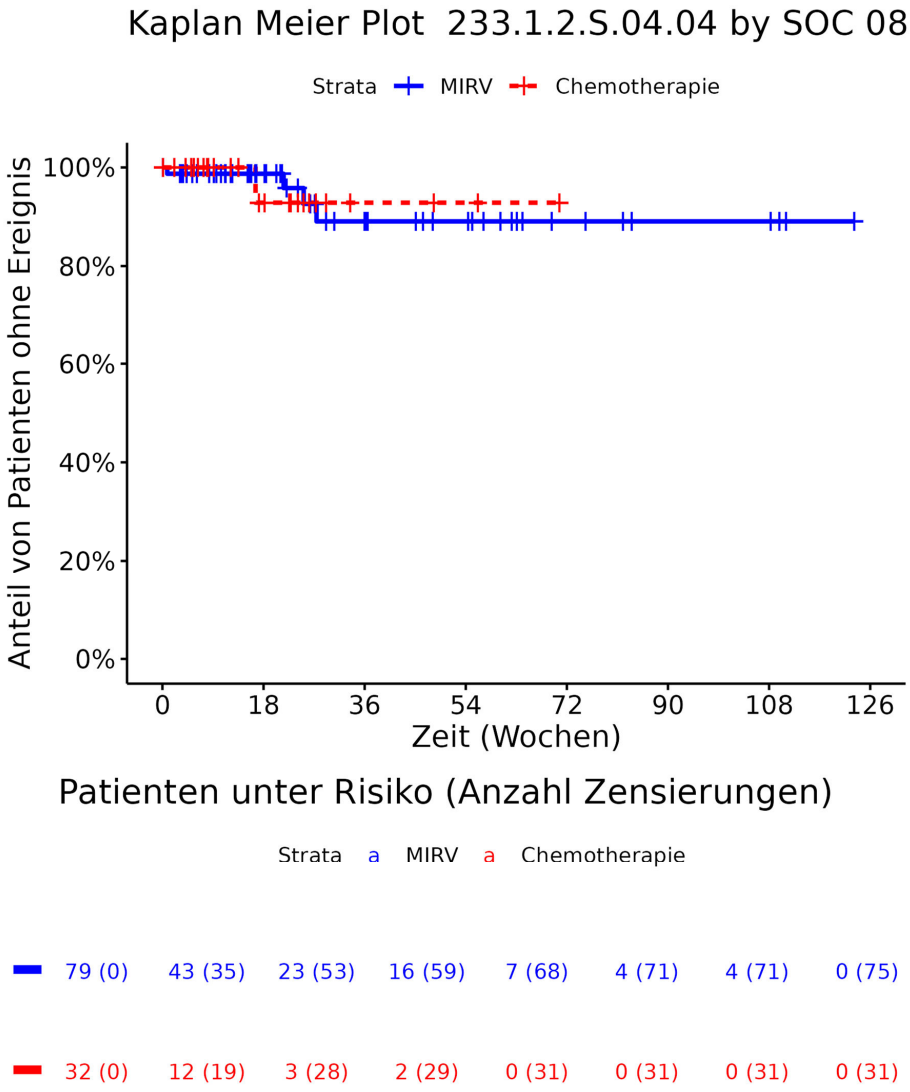
3.7. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



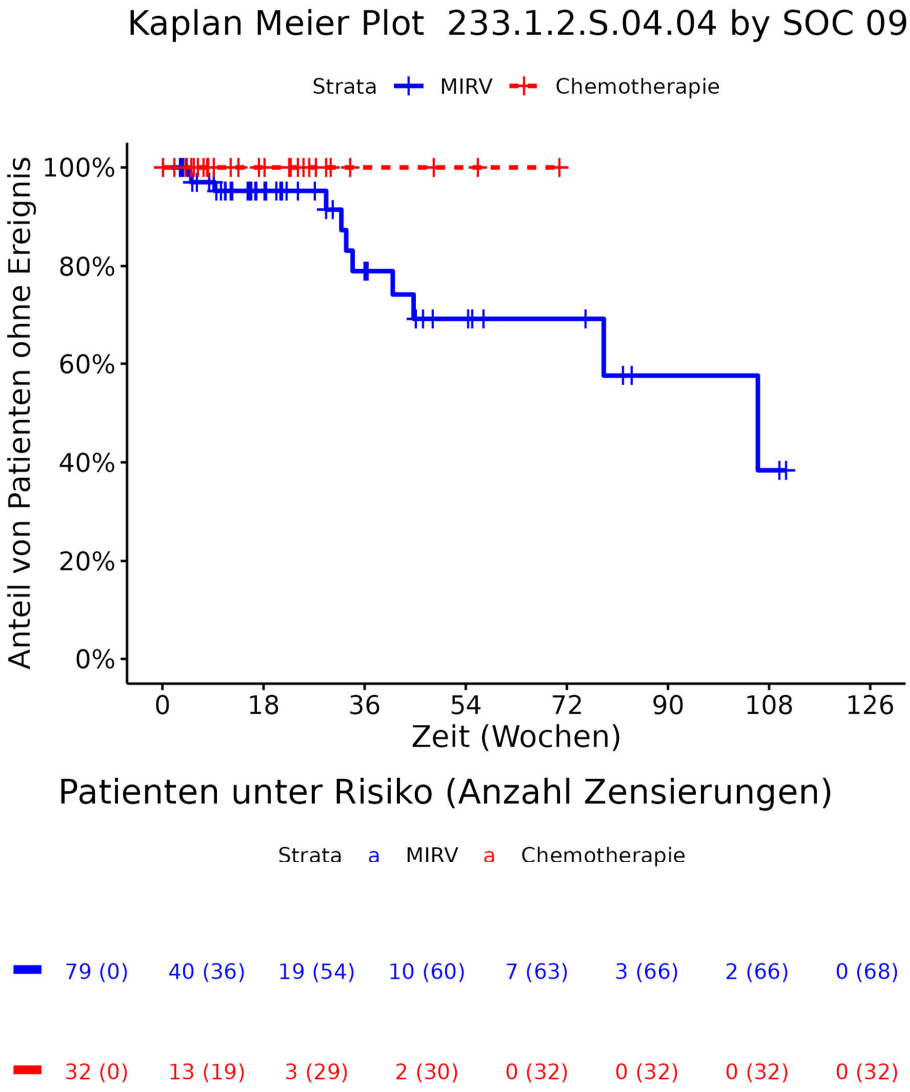
3.8. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert: Kaplan-Meier-Plot



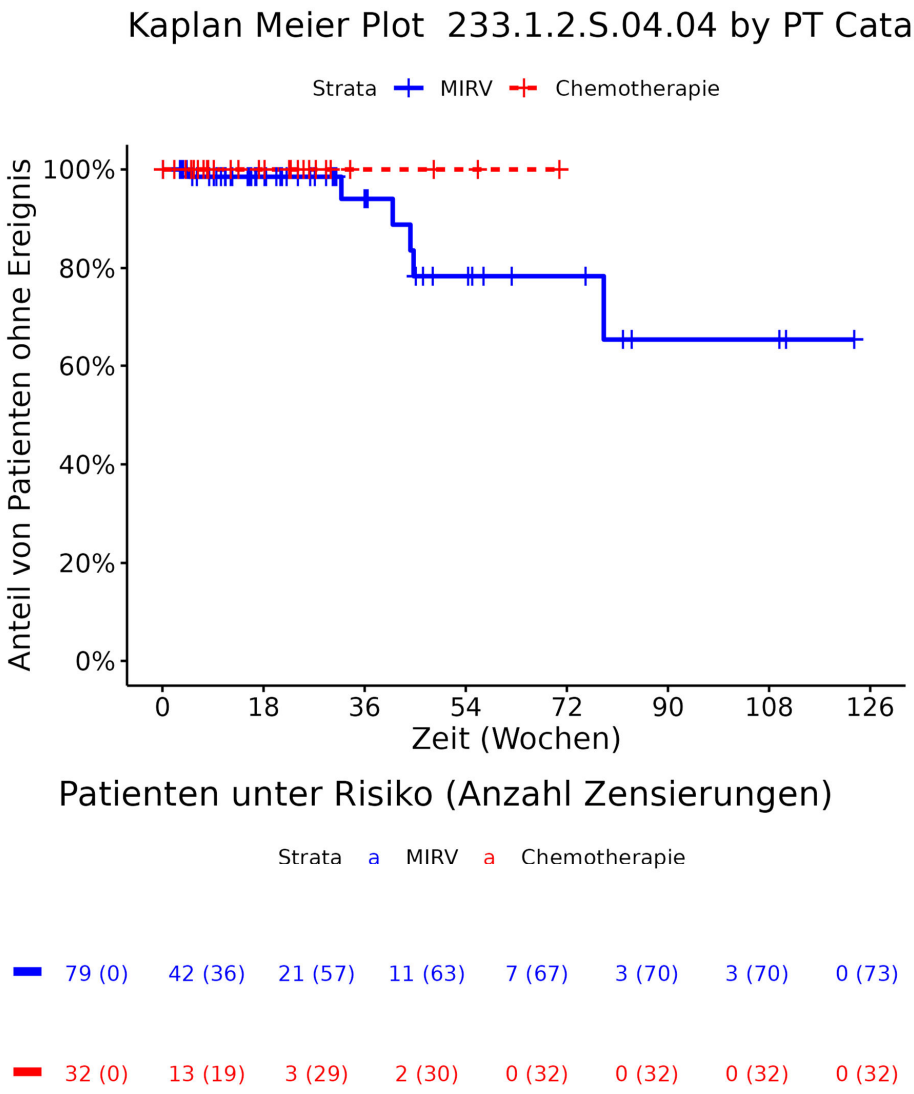
3.9. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



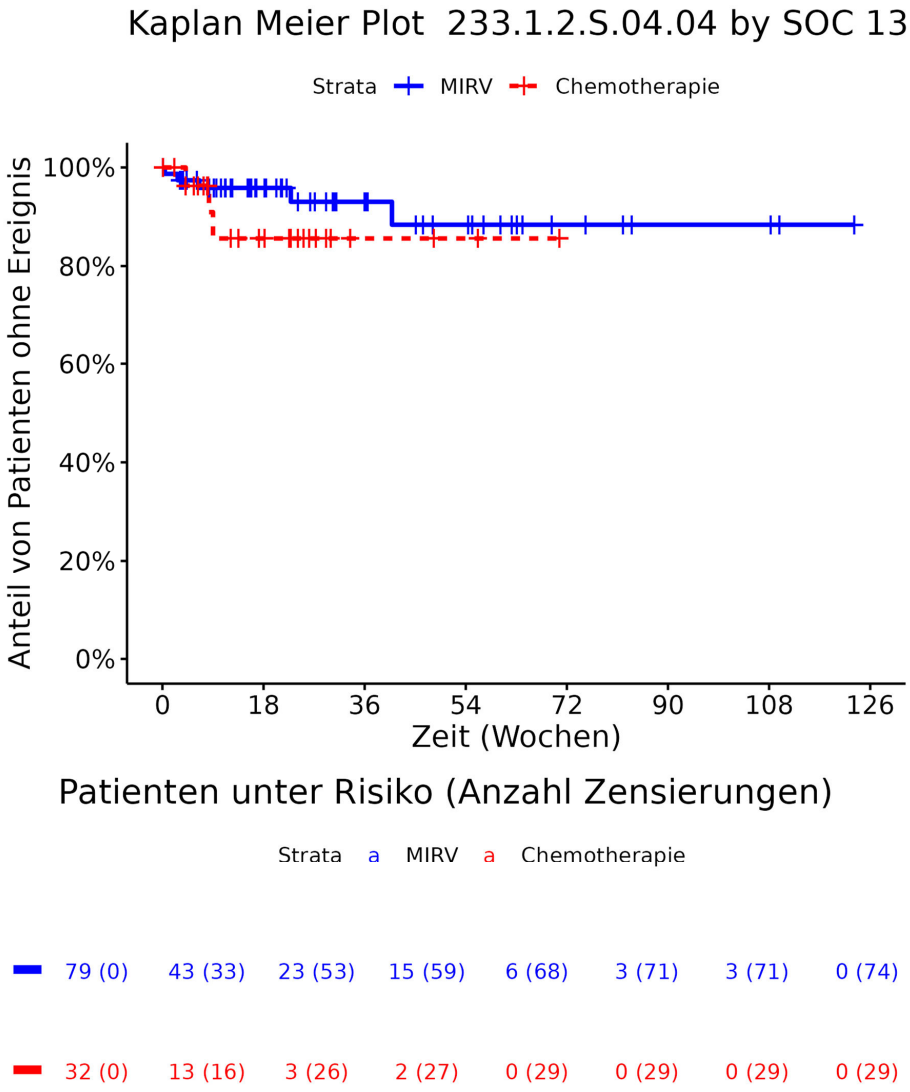
3.10. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



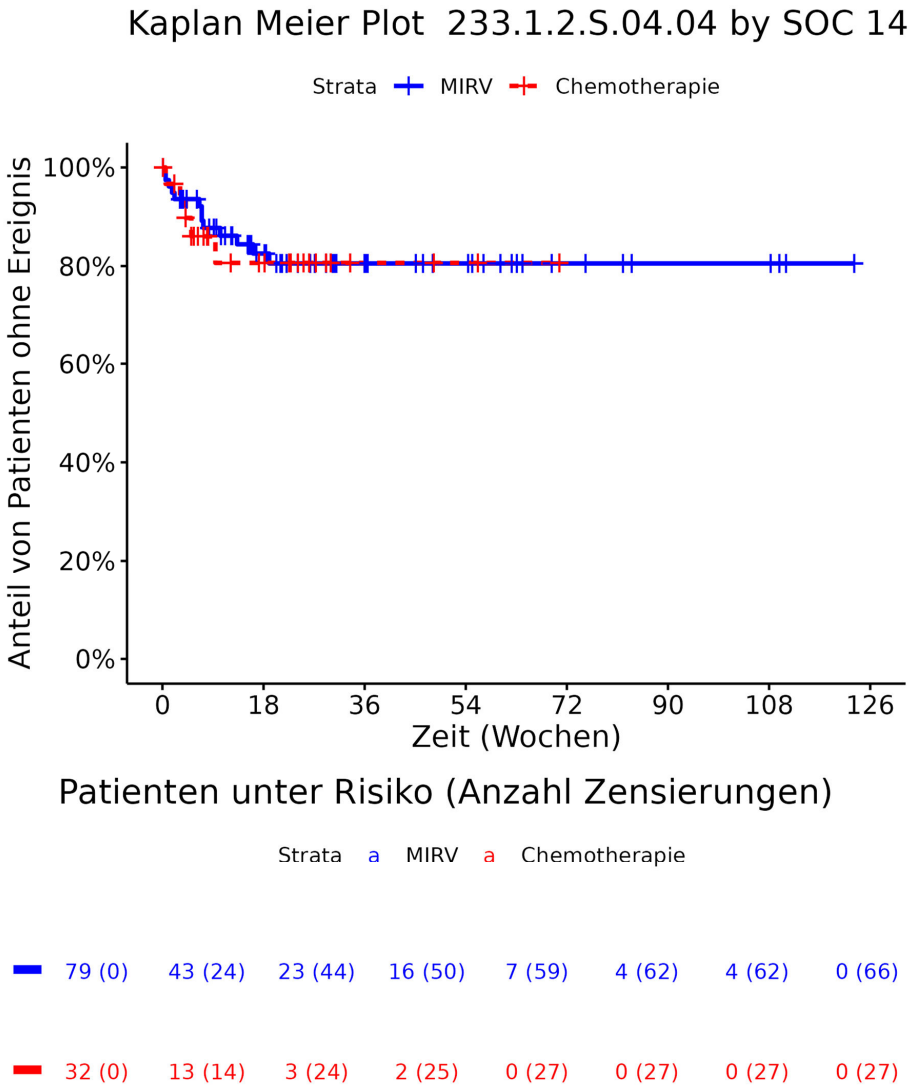
3.11. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot



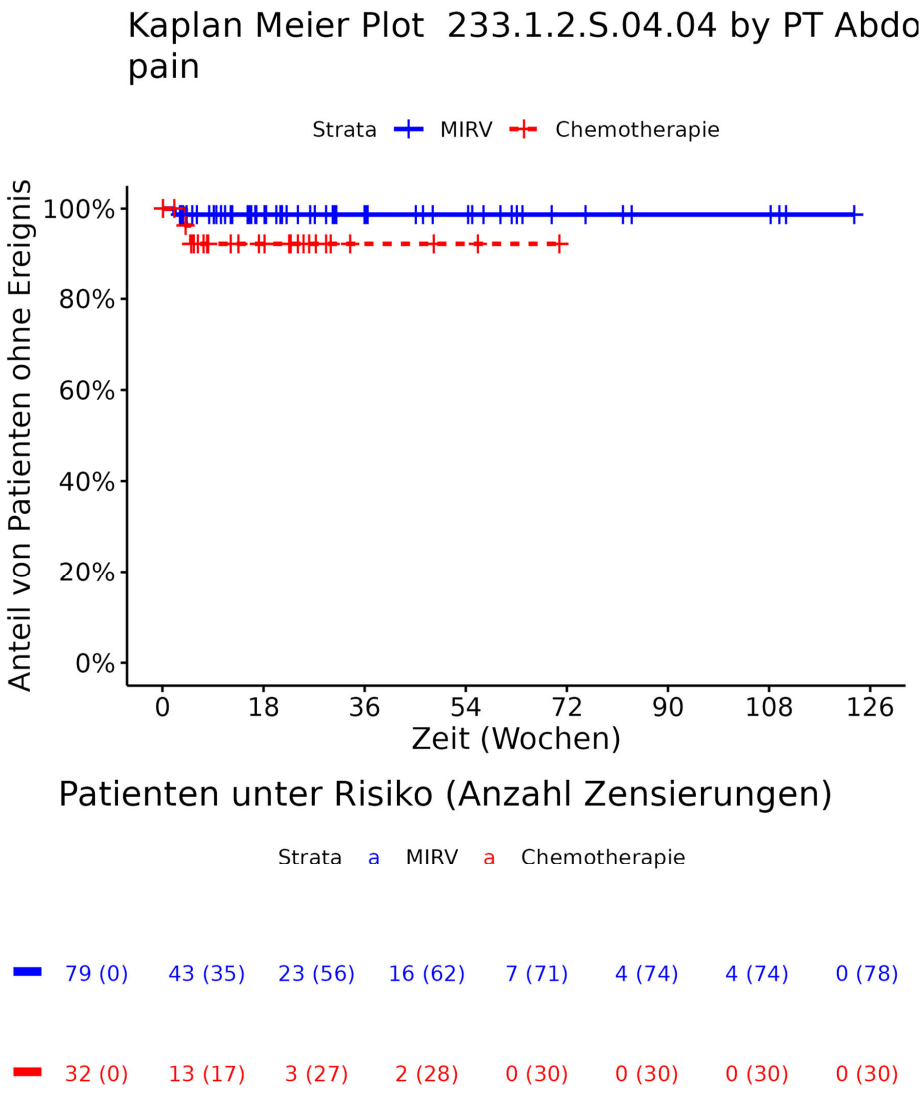
3.12. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



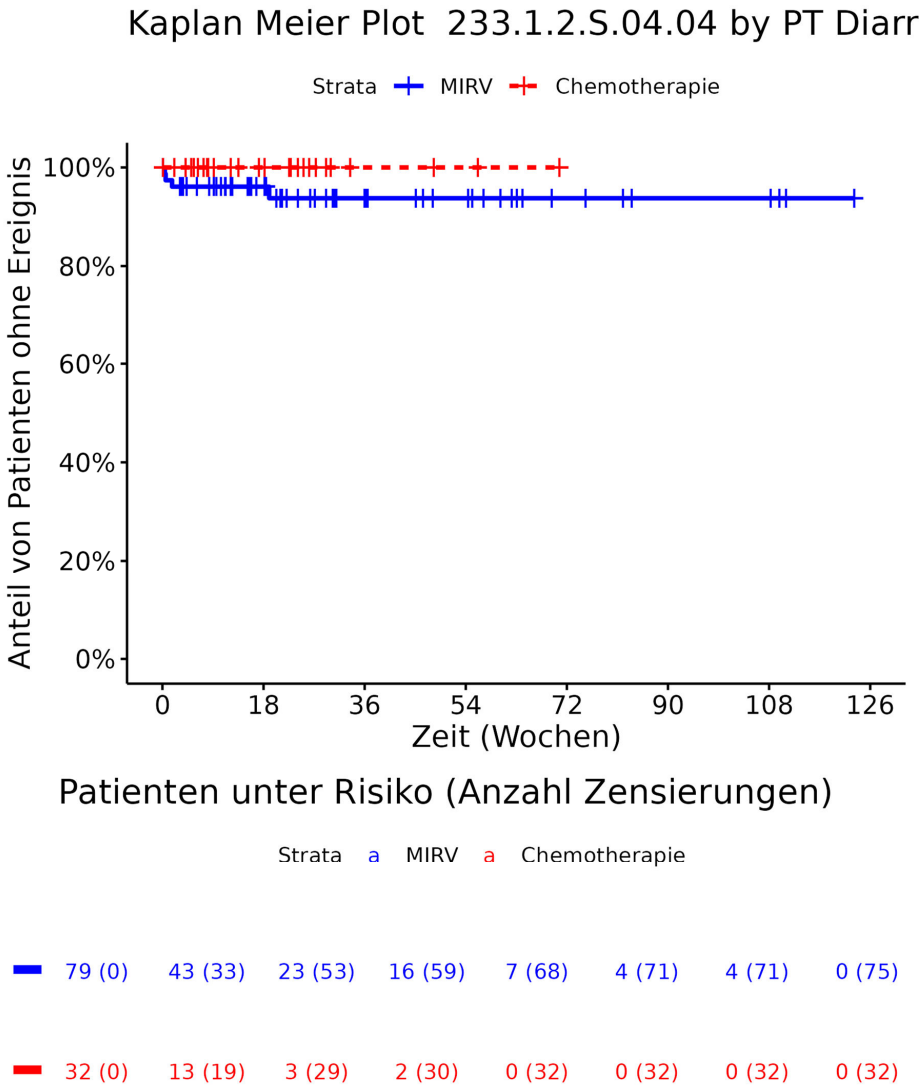
3.13. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



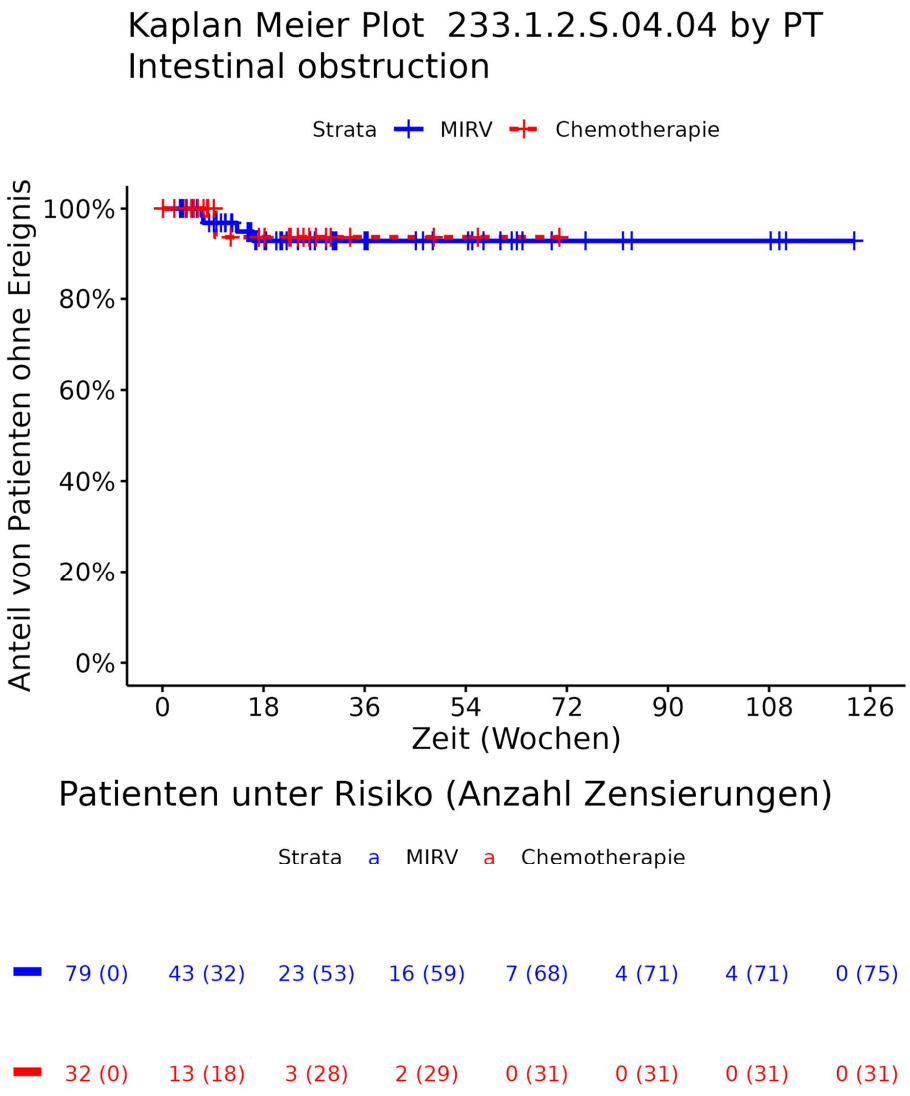
3.14. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz: Kaplan-Meier-Plot



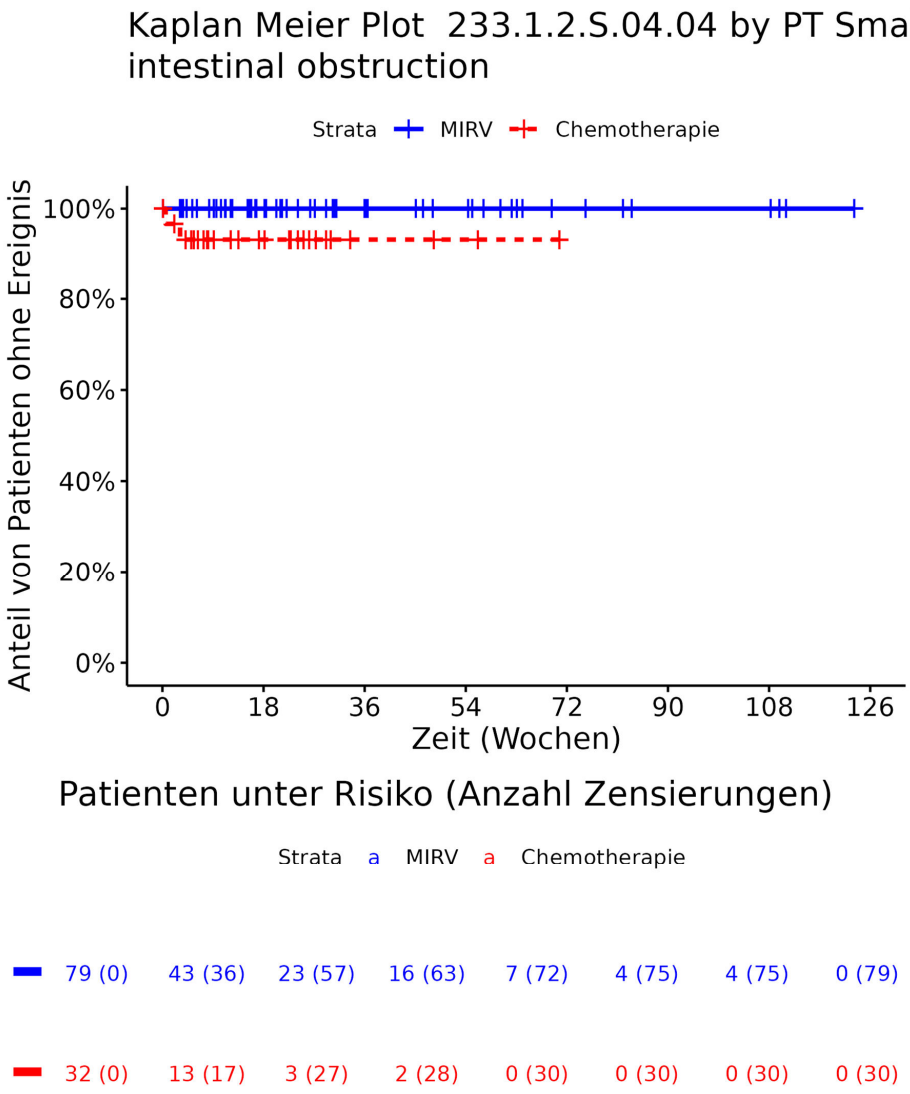
3.15. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö: Kaplan-Meier-Plot



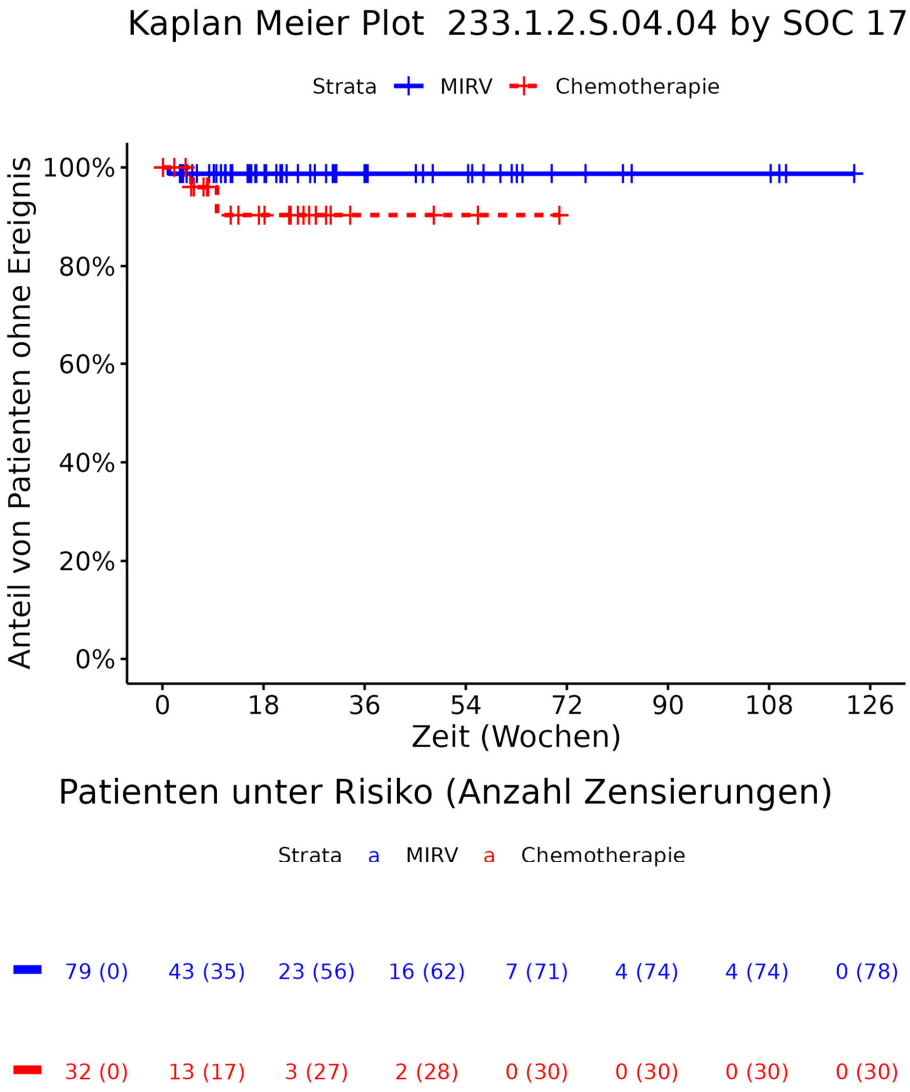
3.16. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Darmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



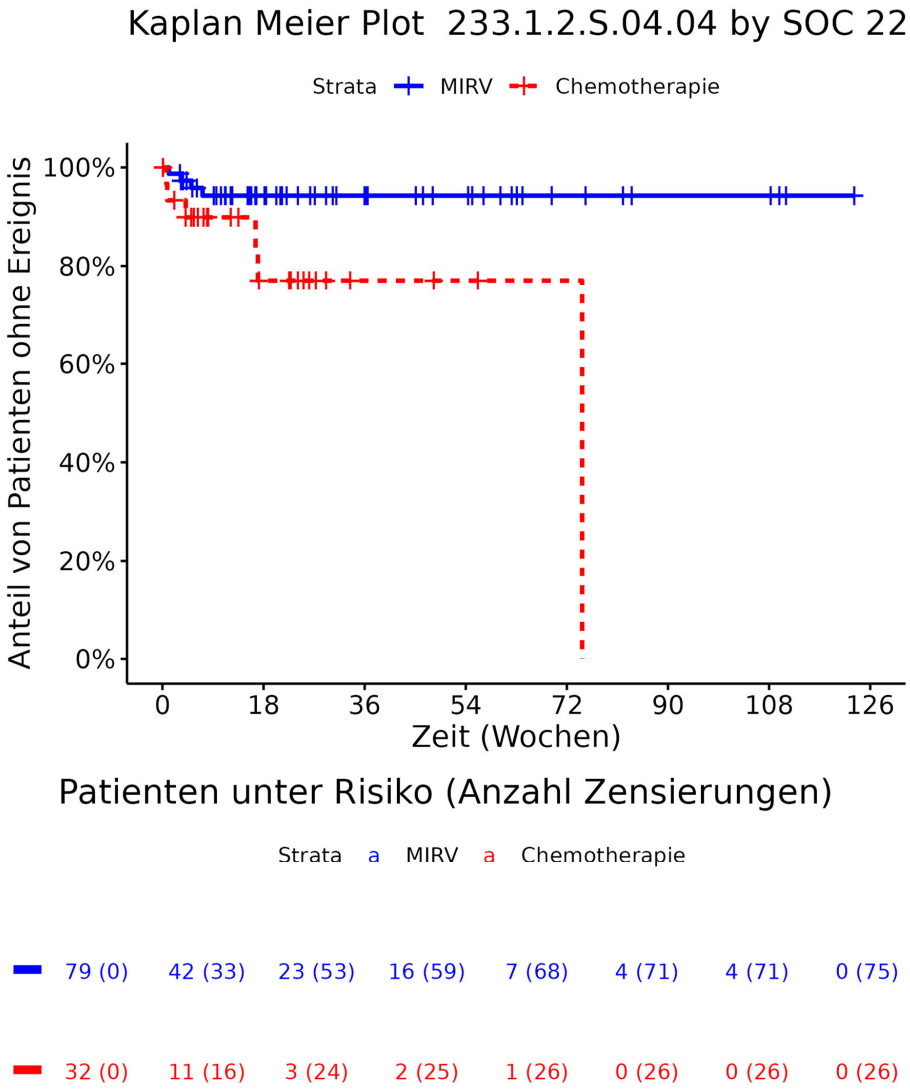
3.17. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



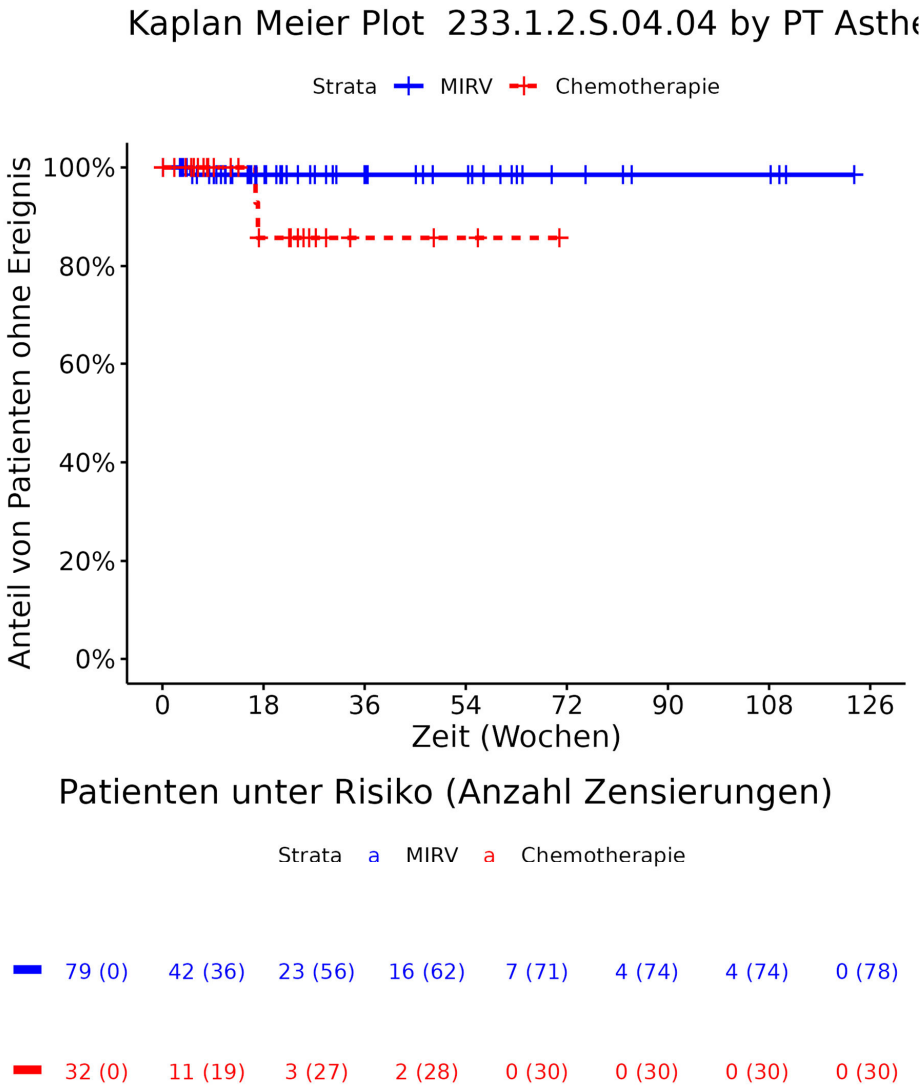
3.18. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



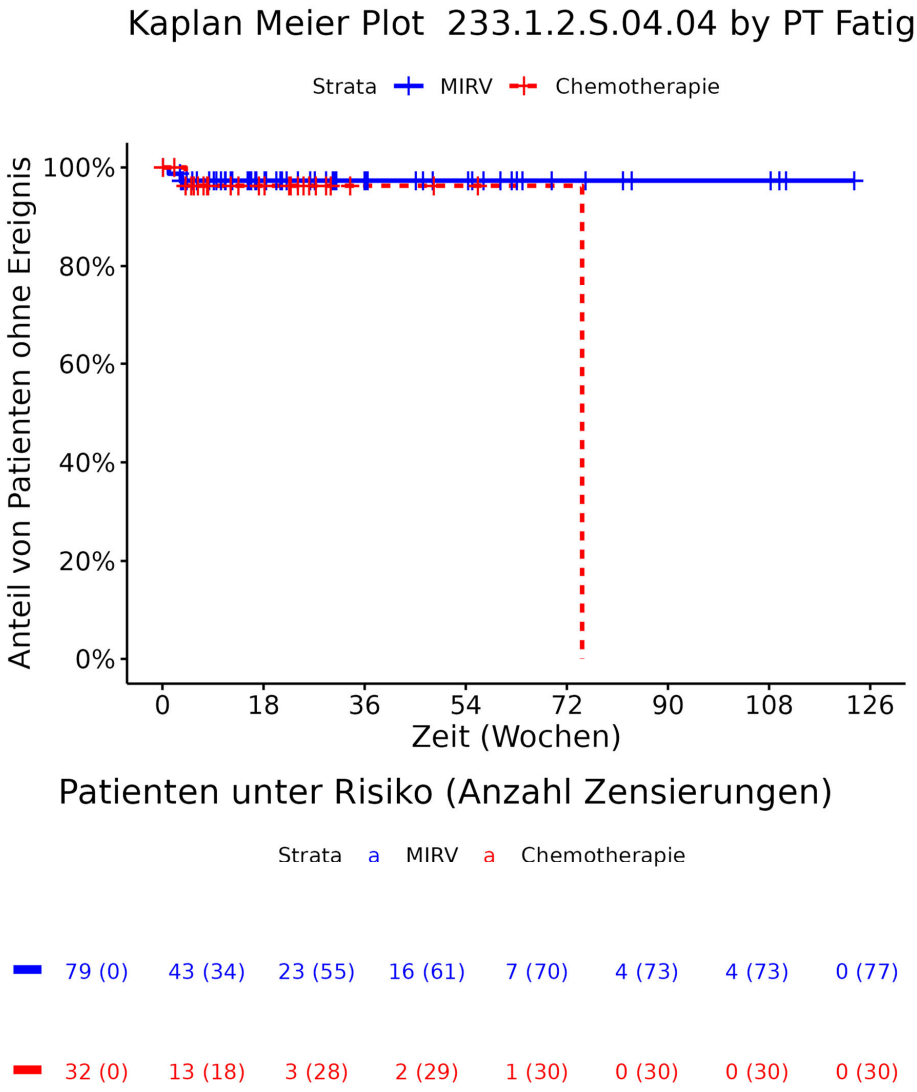
3.19. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



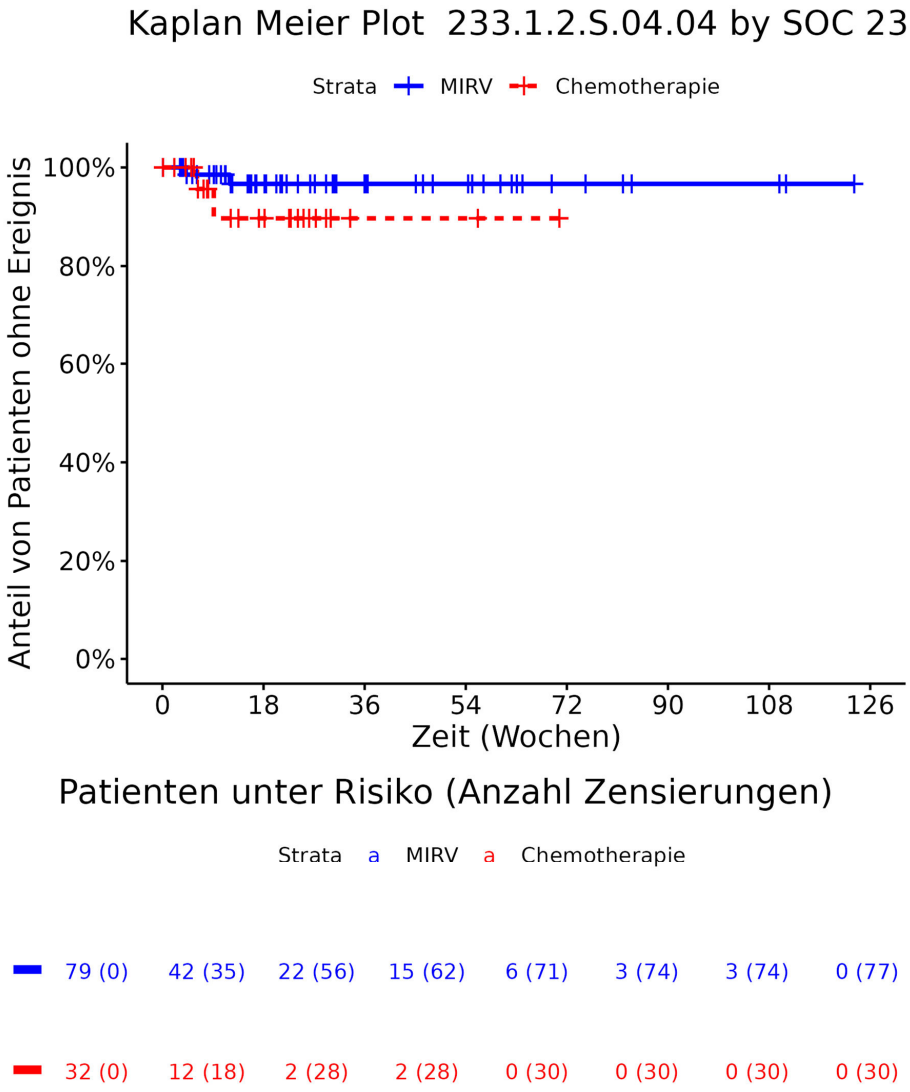
3.20. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie: Kaplan-Meier-Plot



3.21. 233.1.2.S.04.04 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



3.22. 233.1.2.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-I2.3.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT: Analyse

1. 233.1.2.S.05.02 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1. 233.1.2.S.05.02 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			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
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**

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

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

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	79	32	RR	OR	ARR

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.

Anhang 4-I2.3.2: Zeit bis zum ersten SUE: Analyse

2. 233.1.2.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE

2.1. 233.1.2.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	79	32	
Zeit bis zum ersten SUE			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	0,44 [0,210; 0,915] 0,0328
Ereignisse (%)	22 (28 %)	13 (41 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	97,29 [97,286; NA]	30,71 [7,571; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

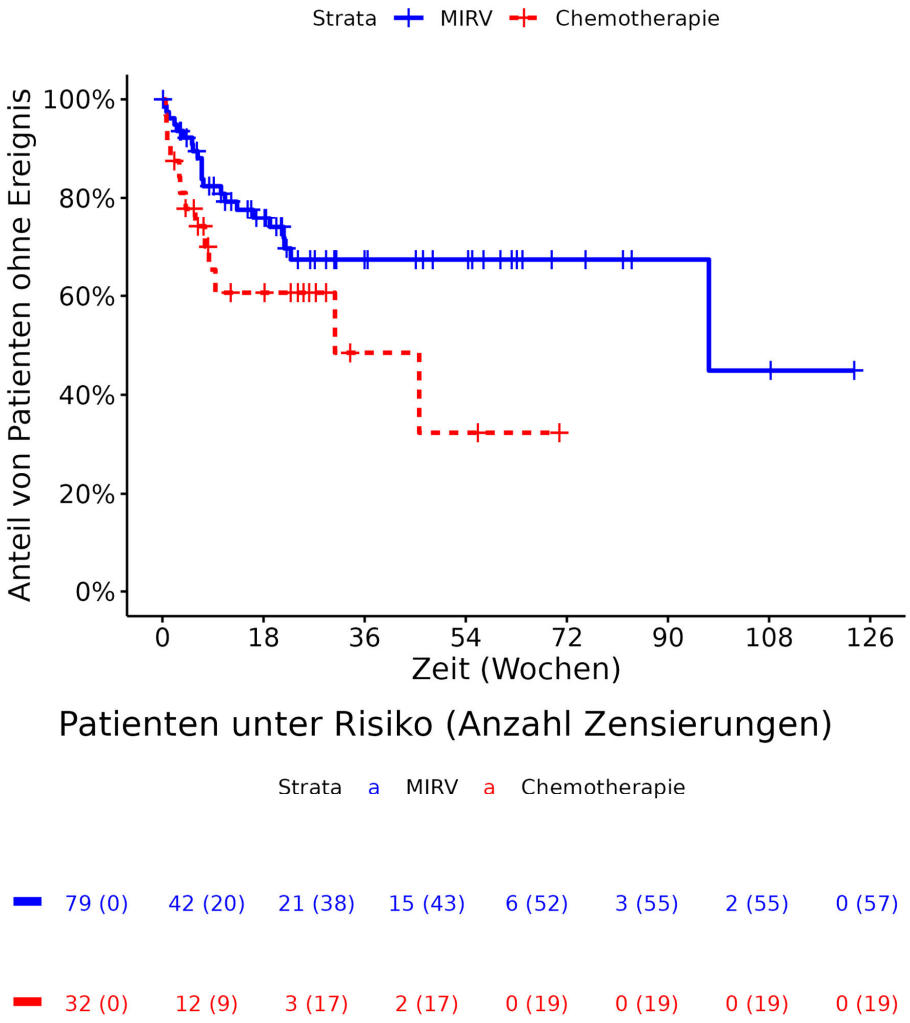
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.2.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.3.3: Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.2.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten SUE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9309
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,5091
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2565
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9688
Letztes Platin-freies Intervall	0,9308
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.2.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Alter

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Alter			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	11 (28 %)	9 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	97,29 [22,857; NA]	30,71 [7,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,169; 1,050] 0,0690	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	11 (28 %)	4 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [21,714; NA]	NA [3,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,205; 2,044] 0,4747	

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.

2.5.233.1.2.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Baseline ECOG PS			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	9 (20 %)	6 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	45,71 [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,51 [0,181; 1,443] 0,2183	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	13 (39 %)	7 (58 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	97,29 [10,429; NA]	8,29 [0,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,180; 1,175] 0,1198	

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.

2.6.233.1.2.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	12 (24 %)	6 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	97,29 [97,286; NA]	45,71 [8,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,228; 1,678] 0,3584	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	10 (36 %)	7 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [10,429; NA]	9,43 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,151; 1,072] 0,0797	

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.

2.7.233.1.2.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	12 (31 %)	7 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	97,29 [22,857; NA]	NA [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,190; 1,276] 0,1586	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	10 (25 %)	6 (40 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [21,714; NA]	30,71 [5,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,202; 1,538] 0,2736	

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.

2.8.233.1.2.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	12 (41 %)	6 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	22,86 [7,286; NA]	45,71 [3,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,282; 2,020] 0,5817	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	10 (20 %)	7 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [97,286; NA]	30,71 [7,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,140; 1,016] 0,0631	

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.

Anhang 4-I2.3.4: Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT: Analyse

3. 233.1.2.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1. 233.1.2.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
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] 0,0163
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**2 (6 %) NA [45,714; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] 0,0022**

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

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

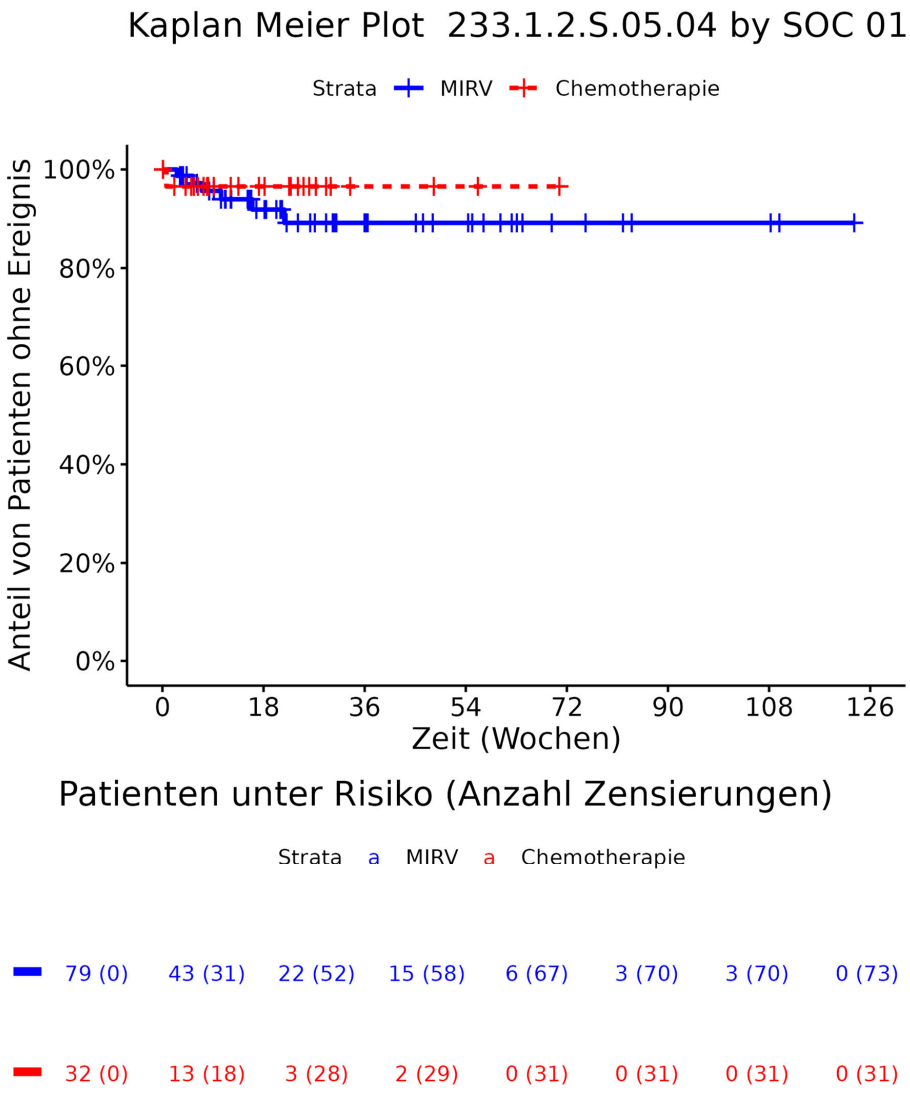
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	

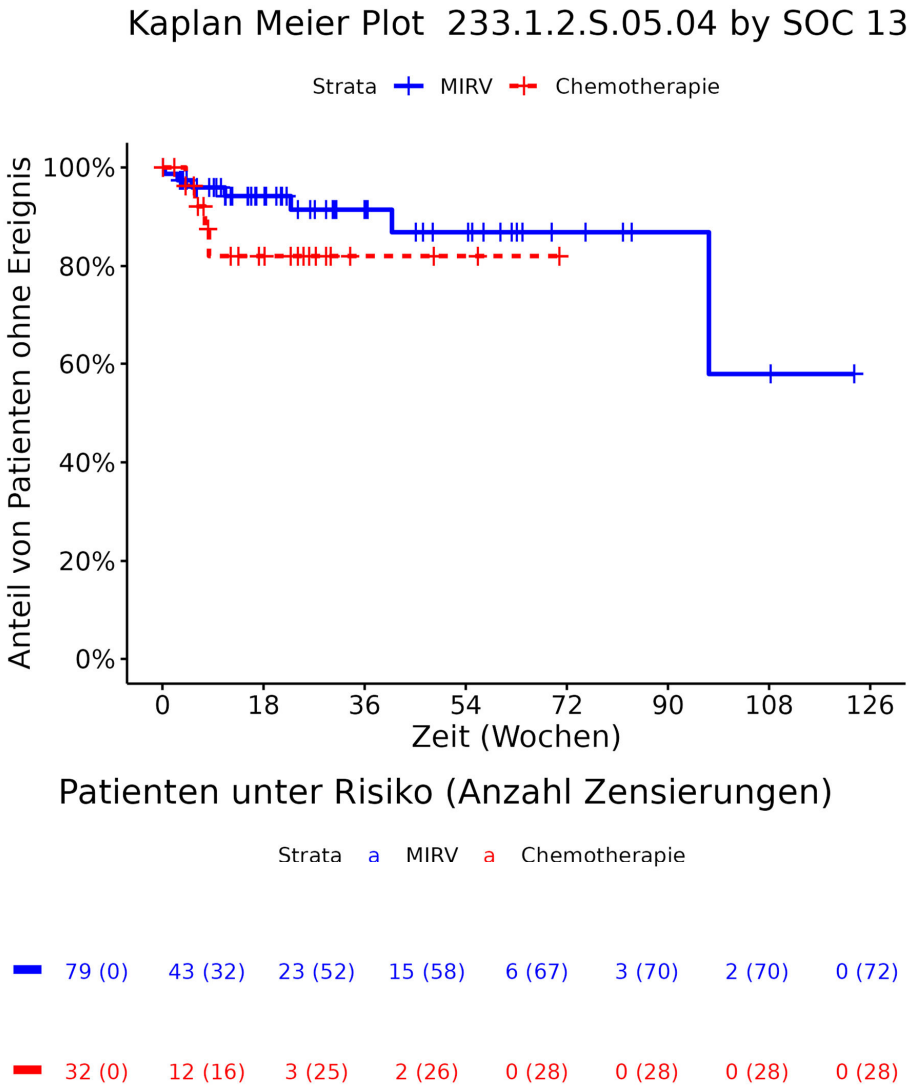
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

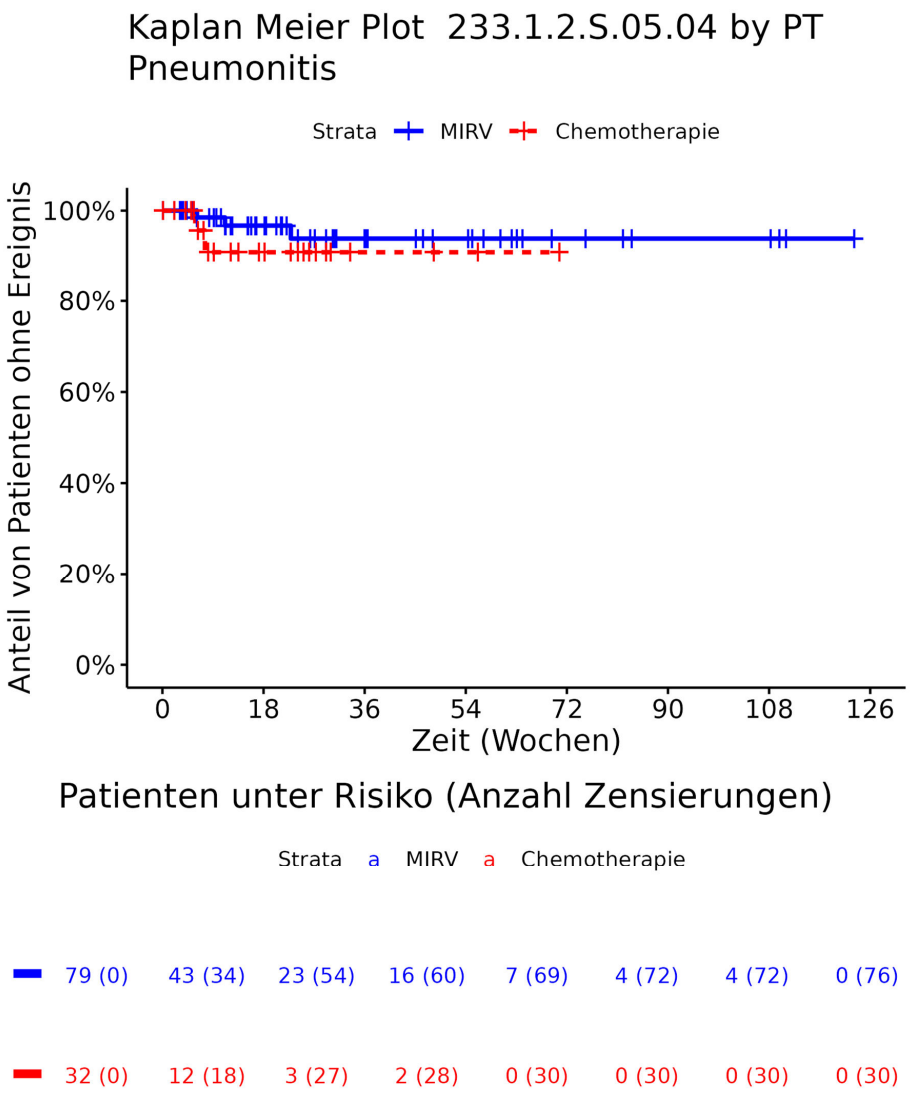
3.2. 233.1.2.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



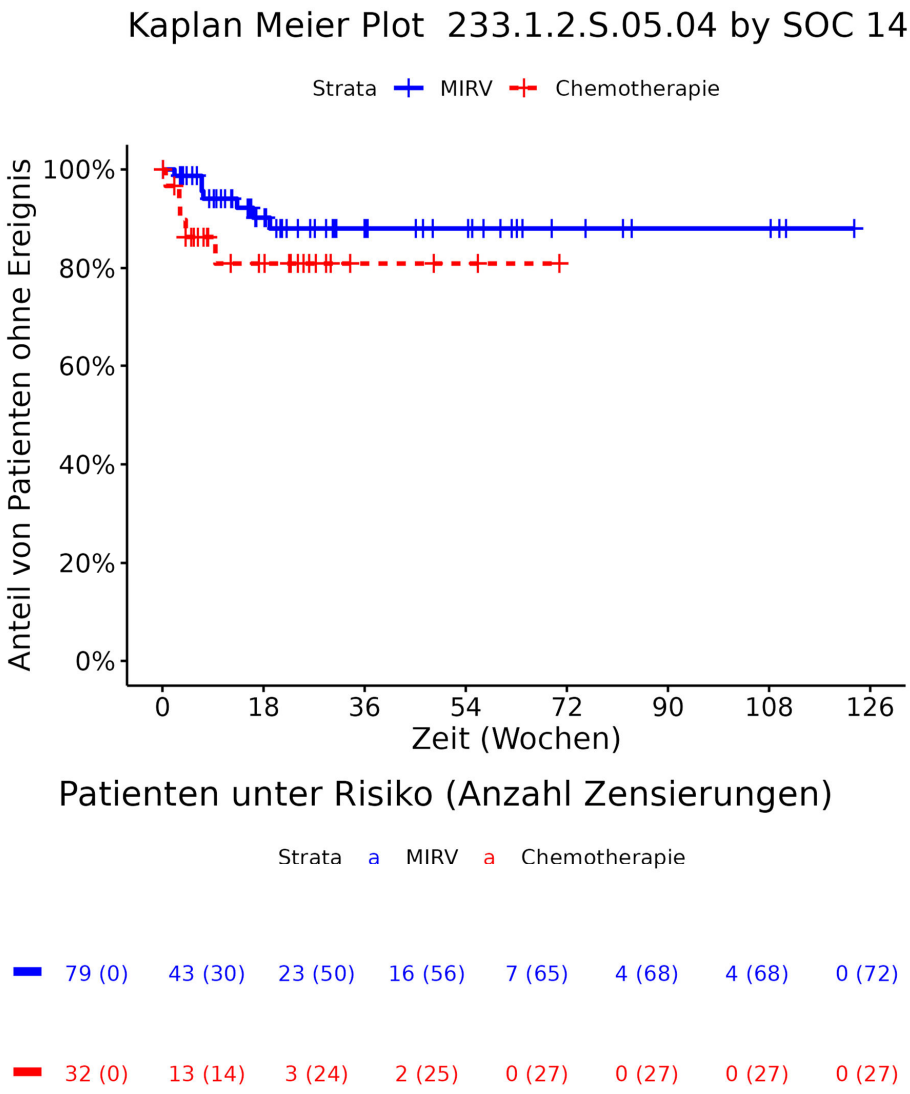
3.3. 233.1.2.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



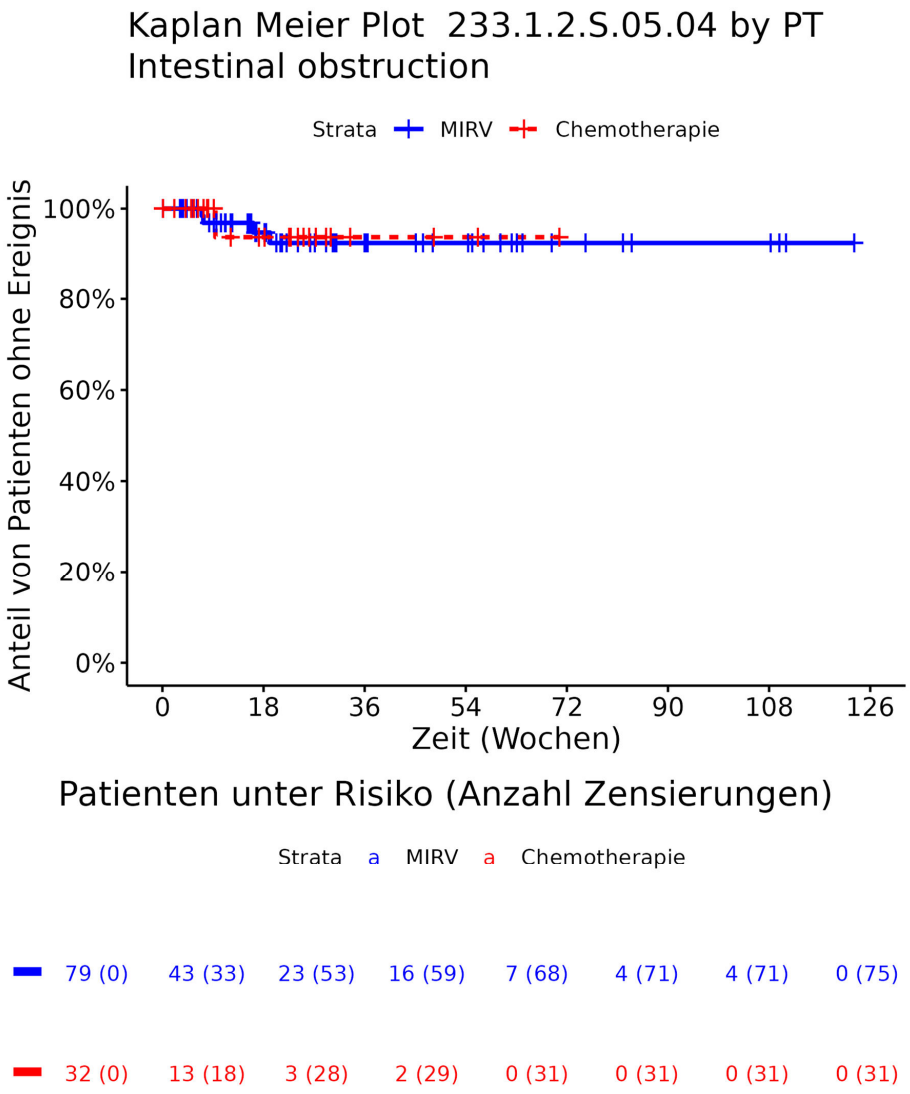
3.4. 233.1.2.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis: Kaplan-Meier-Plot



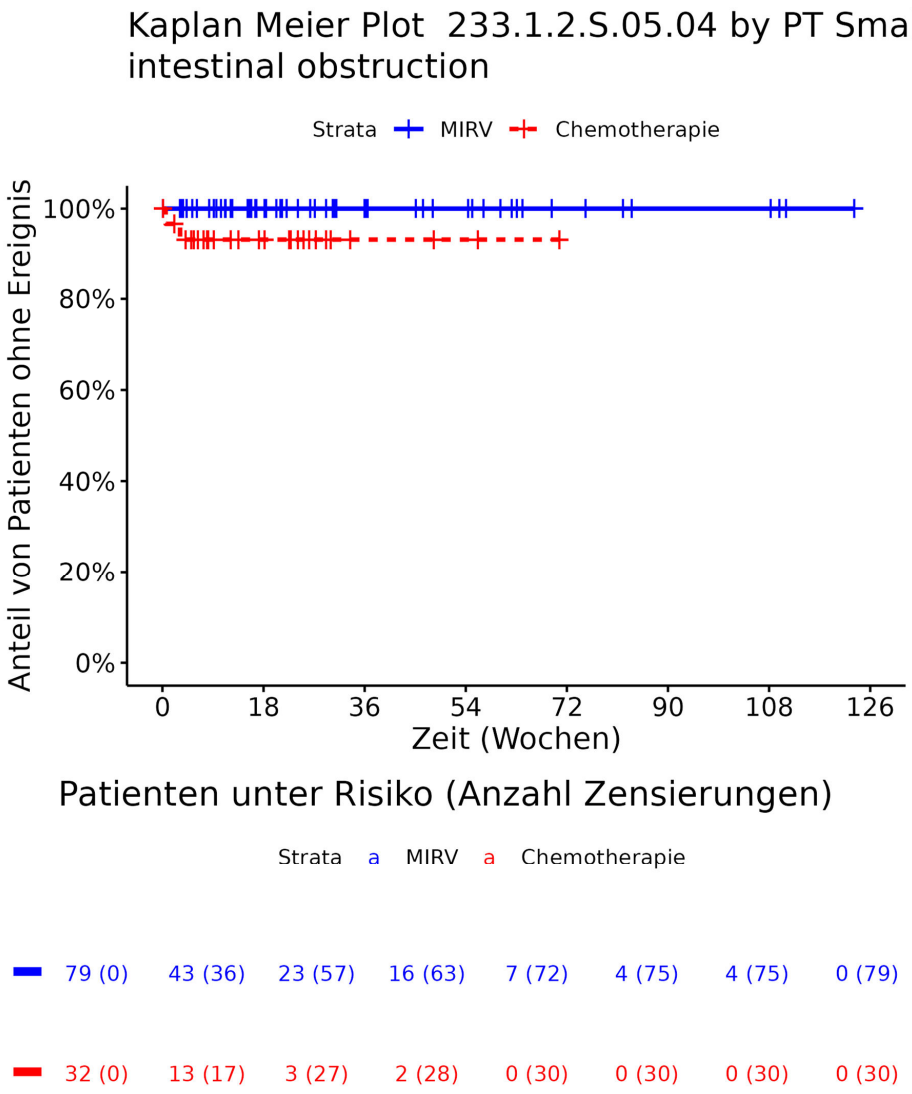
3.5. 233.1.2.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



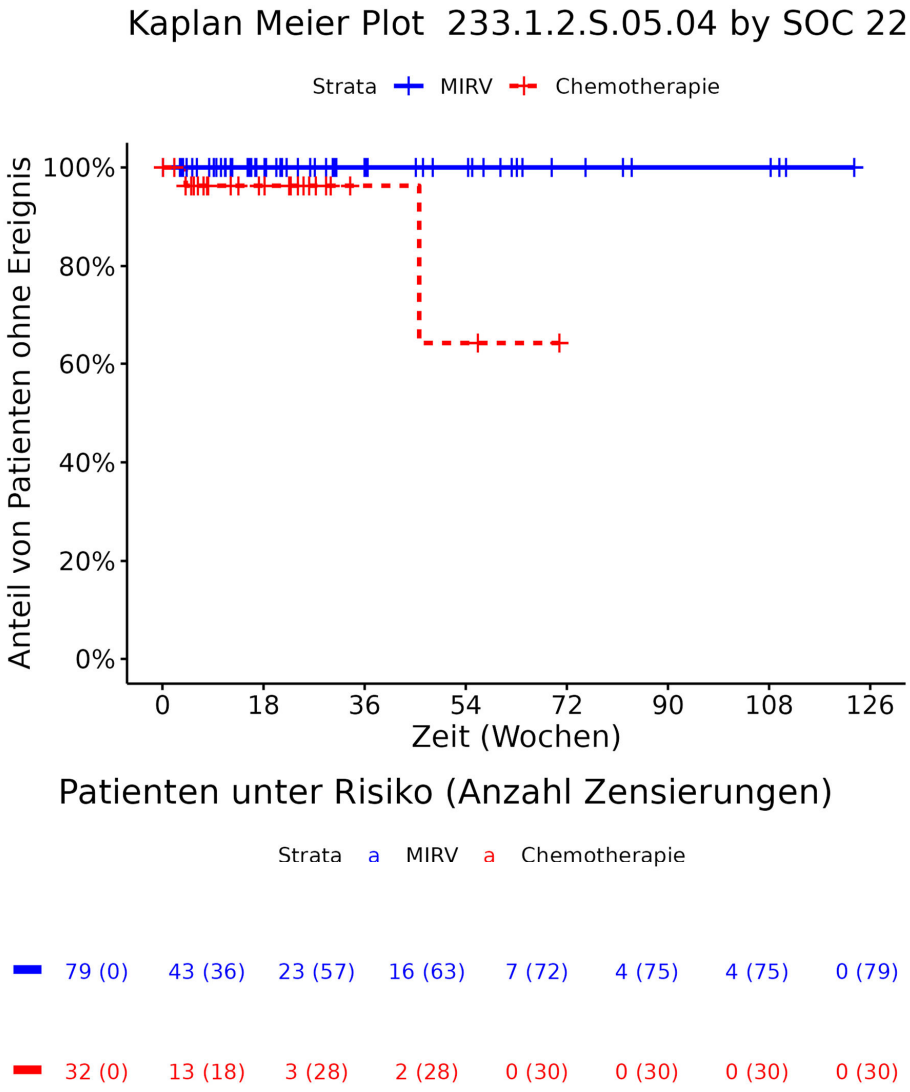
3.6. 233.1.2.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Darmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



3.7. 233.1.2.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



3.8. 233.1.2.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.4: UESI: Augenerkrankungen

Anhang 4-I2.4.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Augenerkrankungen

1. 233.1.2.S.06.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Augenerkrankungen"

1.1. 233.1.2.S.06.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Augenerkrankungen": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Augenerkrankungen"					
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	3,32 [1,614; 6,830] 0,0011	8,30 [2,960; 23,296] 0,0001	0,45 [0,276; 0,617] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	51 (65 %) 28 (35 %)	6 (19 %) 26 (81 %)			

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.

Anhang 4-I2.4.2: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen

2. 233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"

2.1. 233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**79**	**32**	
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	4,51 [1,913; 10,612] < 0,0001
Ereignisse (%)	51 (65 %)	6 (19 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,14 [5,143; 15,857]	NA [23,571; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

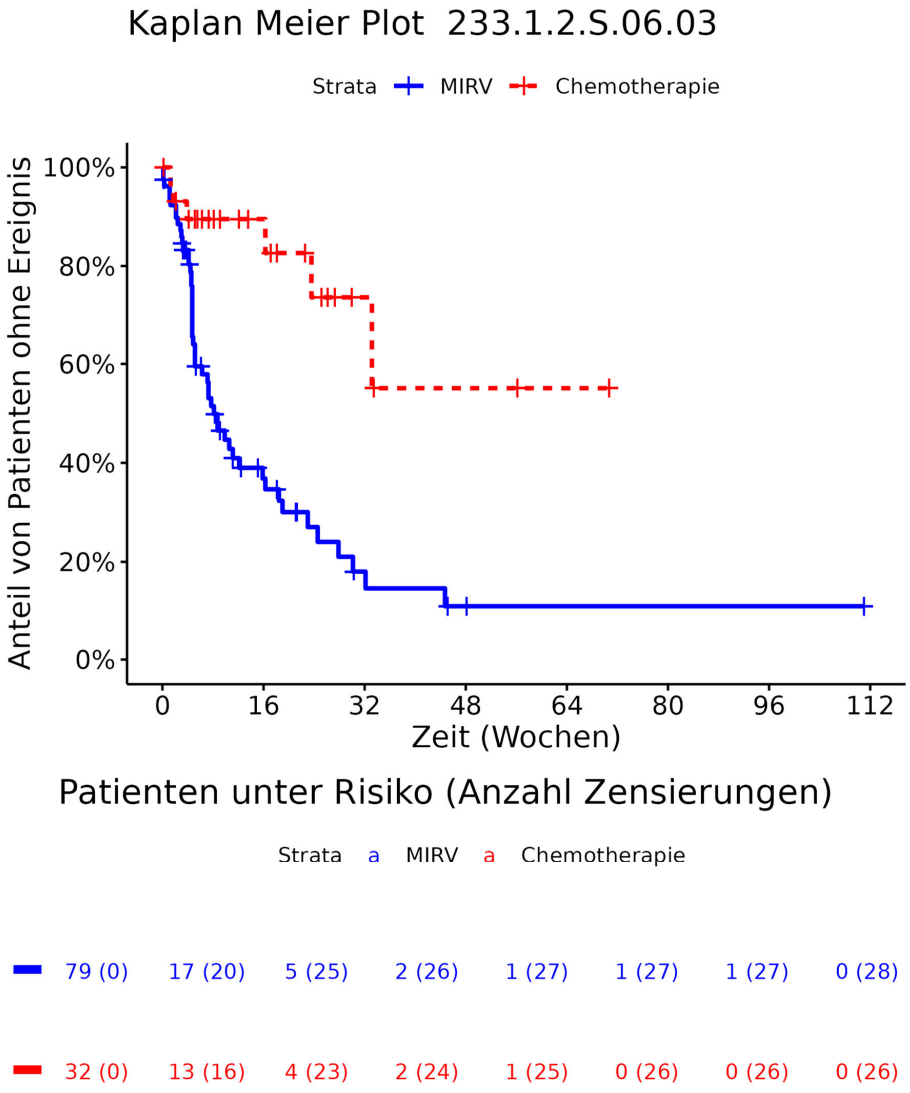
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.4.3: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse

2.3.233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,7685
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,9279
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6028
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1891
Letztes Platin-freies Intervall	0,0249
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Alter

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Alter			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	26 (65 %)	4 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,71 [4,714; 19,000]	33,14 [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,89 [1,663; 14,378] 0,0007	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	25 (64 %)	2 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [5,143; 18,429]	NA [3,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,42 [1,047; 18,696] 0,0125	

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.

2.5.233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Baseline ECOG PS			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	30 (65 %)	4 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,14 [4,714; 11,143]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,60 [1,609; 13,126] 0,0007	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	21 (64 %)	2 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,14 [5,143; 23,000]	NA [3,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,78 [0,885; 16,143] 0,0315	

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.

2.6.233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	37 (73 %)	5 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,29 [4,714; 15,857]	33,14 [16,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,89 [1,522; 9,936] 0,0009	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	14 (50 %)	1 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,14 [5,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,54 [0,985; 57,650] 0,0096	

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.

2.7.233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	27 (69 %)	2 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,14 [4,714; 9,857]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	19,65 [2,563; 150,622] < 0,0001	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	24 (60 %)	4 (27 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	16,29 [5,143; 30,143]	NA [16,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,46 [0,850; 7,125] 0,0664	

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.

2.8.233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	16 (55 %)	5 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [4,714; 18,429]	23,57 [1,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,83 [0,665; 5,039] 0,2198	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	35 (70 %)	1 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,71 [4,714; 19,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	17,30 [2,365; 126,474] < 0,0001	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

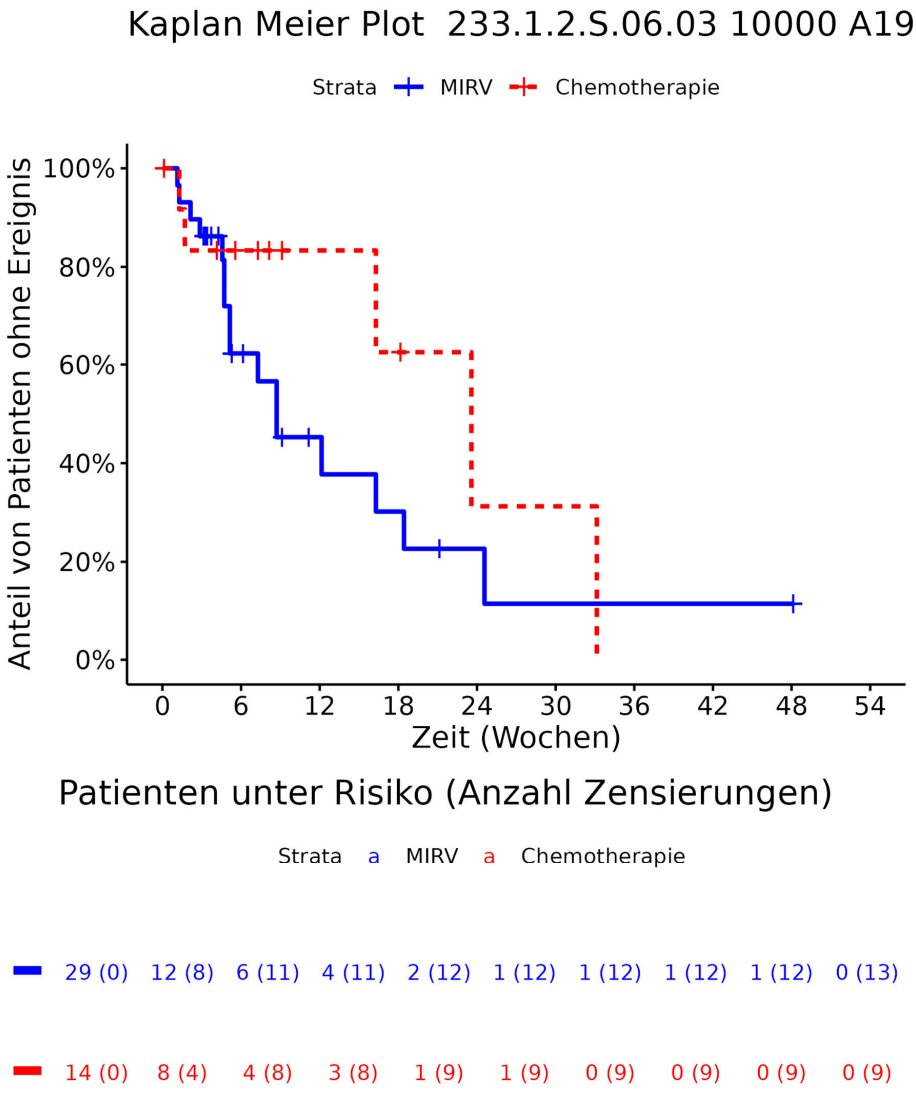
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

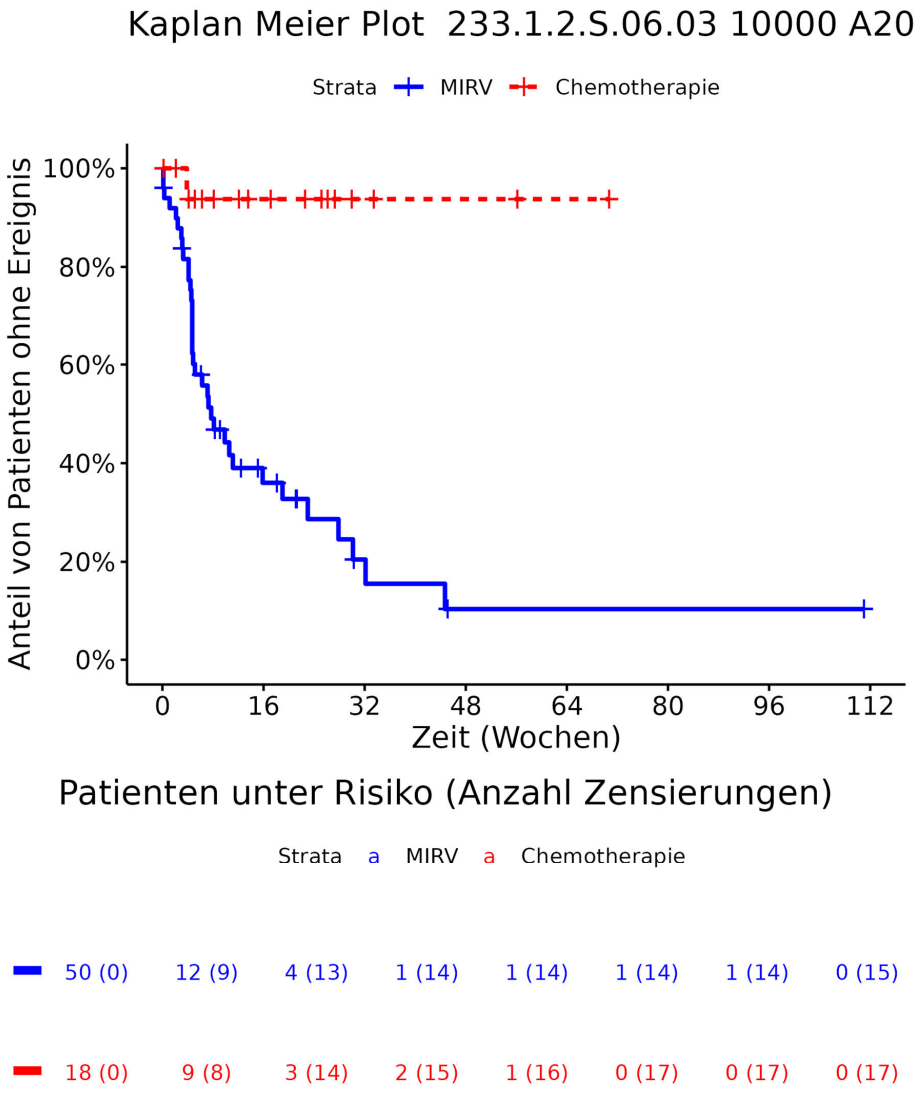
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

2.8.1. 233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Letztes Platin-freies Intervall_≤ 3 Monate



2.8.2. 233.1.2.S.06.03 Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Letztes Platin-freies Intervall_> 3 Monate



Anhang 4-I2.4.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Augenerkrankungen

3. 233.1.2.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen"

3.1. 233.1.2.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen"					
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	2,03 [0,600; 6,902] 0,2544	2,21 [0,595; 8,194] 0,2367	0,13 [0,056; 0,207] 0,0006
Ja (%) Nein (%)	11 (14 %) 68 (86 %)	0 (0 %) 32 (100 %)			

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.

Anhang 4-I2.4.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen

4. 233.1.2.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"

4.1. 233.1.2.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	79	32	
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	NA [NA; NA] 0,1832
Ereignisse (%)	11 (14 %)	0 (0 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [44,714; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

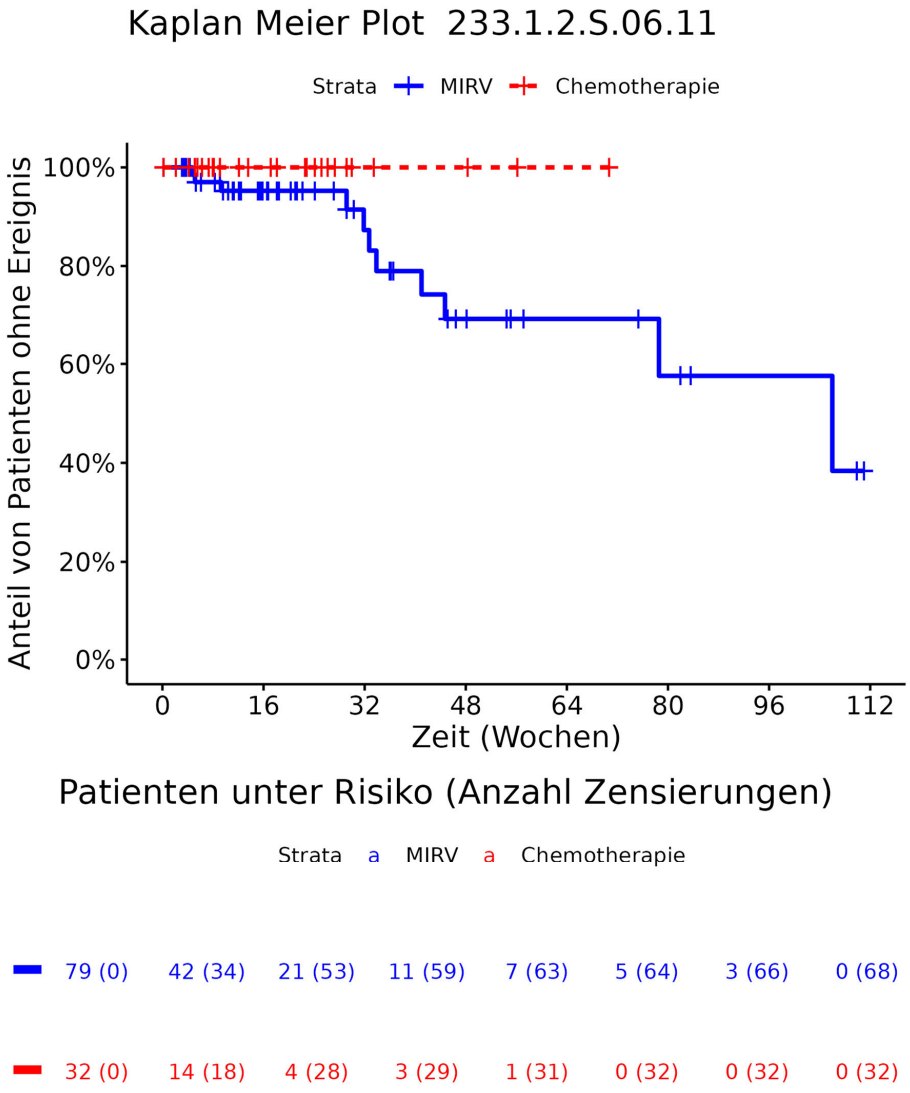
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

4.2. 233.1.2.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen"
Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.5: UESI: Periphere Neuropathie

Anhang 4-I2.5.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Periphere Neuropathie

1. 233.1.2.S.07.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Periphere Neuropathie"

1.1. 233.1.2.S.07.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Periphere Neuropathie"					
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	1,63 [0,906; 2,937] 0,1031	2,32 [0,905; 5,960] 0,0795	0,18 [-0,006; 0,359] 0,0579
Ja (%) Nein (%)	36 (46 %) 43 (54 %)	9 (28 %) 23 (72 %)			

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.

Anhang 4-I2.5.2: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie

2. 233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"

2.1. 233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	79	32	
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	1,28 [0,608; 2,716] 0,5031
Ereignisse (%)	36 (46 %)	9 (28 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,29 [7,000; NA]	NA [9,571; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

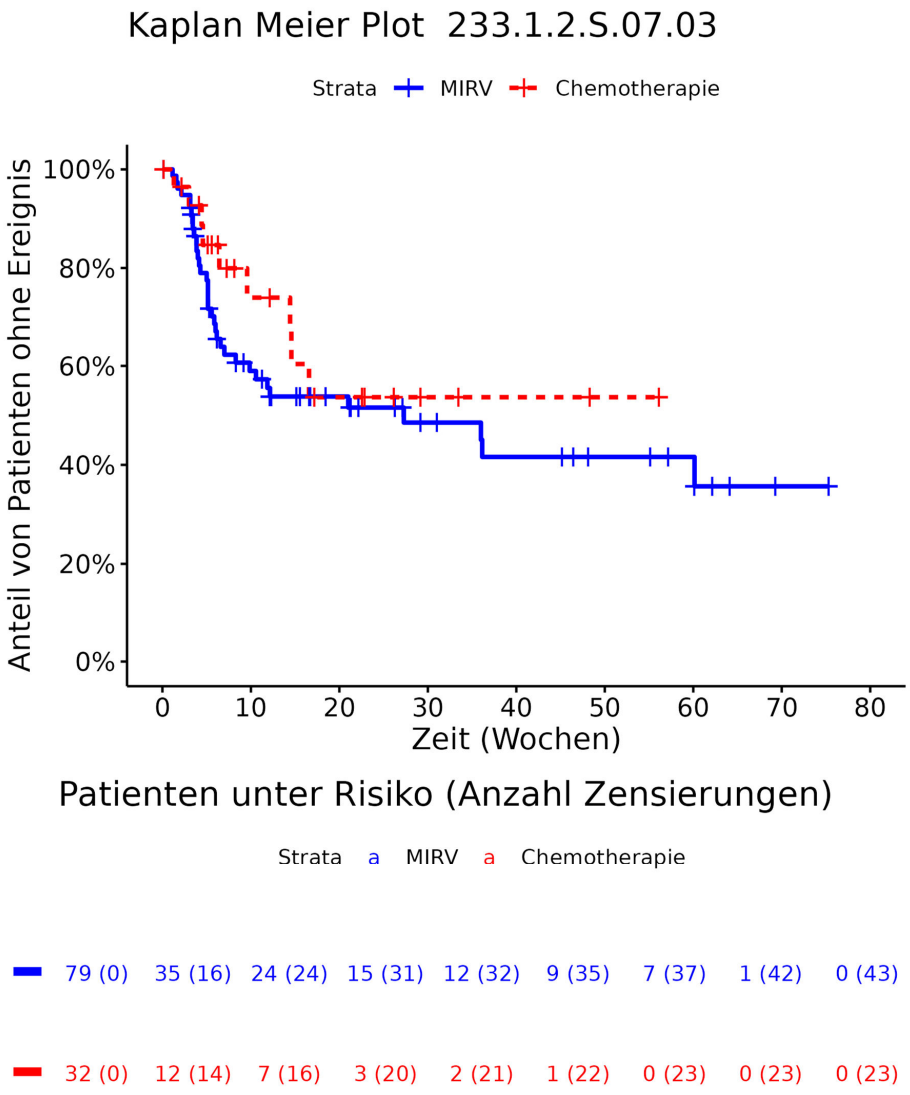
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.5.3: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie - Subgruppenanalyse

2.3.233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2530
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	0,0447
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,9487
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,8938
Letztes Platin-freies Intervall	0,8722
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Alter

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Alter			
< 65 Jahre	N	40	21
	Ereignisse, n (%)	20 (50 %)	5 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,86 [5,143; NA]	NA [9,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,01 [0,751; 5,391] 0,1393	
≥ 65 Jahre	N	39	11
	Ereignisse, n (%)	16 (41 %)	4 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,29 [10,571; NA]	14,57 [1,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,94 [0,313; 2,821] 0,9111	

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.

2.5.233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Baseline ECOG PS			
0	N	46	20
	Ereignisse, n (%)	24 (52 %)	3 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	21,00 [6,000; NA]	NA [16,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,37 [1,012; 11,258] 0,0217	
1	N	33	12
	Ereignisse, n (%)	12 (36 %)	6 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	36,00 [5,571; NA]	9,57 [1,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,179; 1,341] 0,1826	

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.

2.6.233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	27 (53 %)	6 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	21,00 [6,000; 60,143]	NA [4,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,45 [0,593; 3,531] 0,3991	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	9 (32 %)	3 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [5,571; NA]	NA [6,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,36 [0,367; 5,024] 0,6393	

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.

2.7.233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	39	17
	Ereignisse, n (%)	16 (41 %)	3 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,29 [7,000; NA]	NA [4,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [0,519; 6,138] 0,3270	
Nein	N	40	15
	Ereignisse, n (%)	20 (50 %)	6 (40 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	36,00 [5,143; NA]	16,57 [6,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,29 [0,512; 3,251] 0,5805	

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.

2.8.233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	29	14
	Ereignisse, n (%)	8 (28 %)	3 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [5,571; NA]	NA [9,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,22 [0,323; 4,631] 0,7635	
> 3 Monate	N	50	18
	Ereignisse, n (%)	28 (56 %)	6 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,14 [6,143; 36,143]	NA [6,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,47 [0,606; 3,583] 0,3738	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

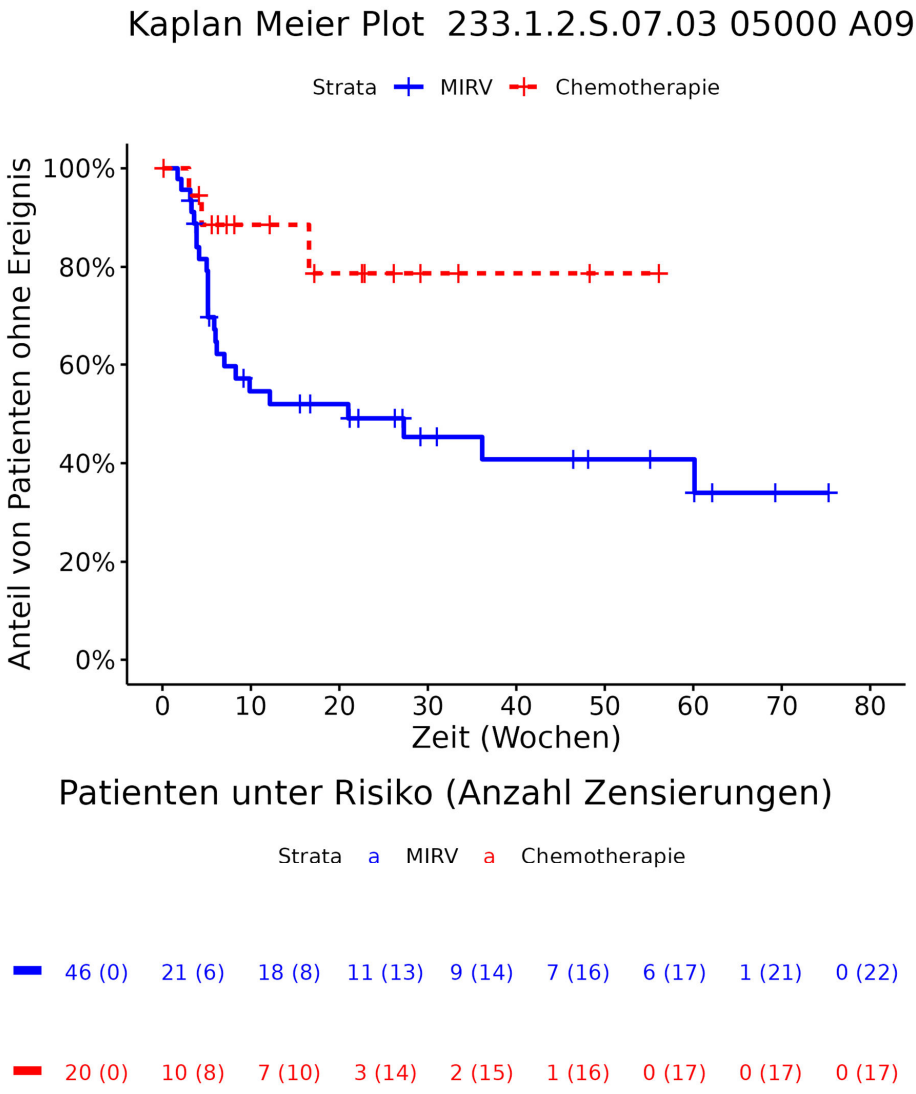
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

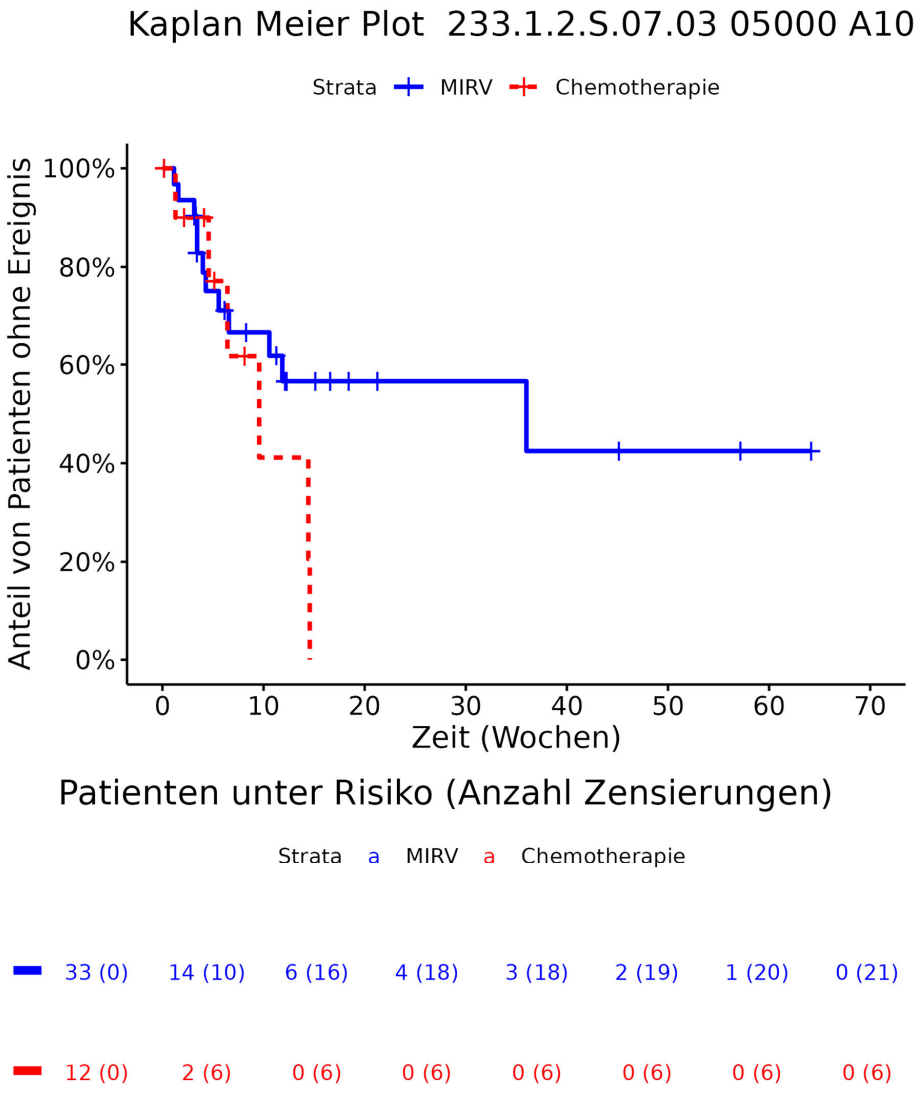
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

2.8.1. 233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Baseline ECOG PS_0



2.8.2. 233.1.2.S.07.03 Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Baseline ECOG PS_1



Anhang 4-I2.5.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Periphere Neuropathie

3. 233.1.2.S.07.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Periphere Neuropathie"

3.1. 233.1.2.S.07.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Periphere Neuropathie"					
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	0,36 [0,085; 1,538] 0,1686	0,33 [0,070; 1,589] 0,1676	-0,03 [-0,088; 0,029] 0,3256
Ja (%) Nein (%)	0 (0 %) 79 (100 %)	1 (3 %) 31 (97 %)			

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.

Anhang 4-I2.5.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Periphere Neuropathie

4. 233.1.2.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Periphere Neuropathie"

4.1. 233.1.2.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Periphere Neuropathie": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**79**	**32**	
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Periphere Neuropathie"			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	NA [NA; NA] 0,0253
Ereignisse (%)	0 (0 %)	1 (3 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

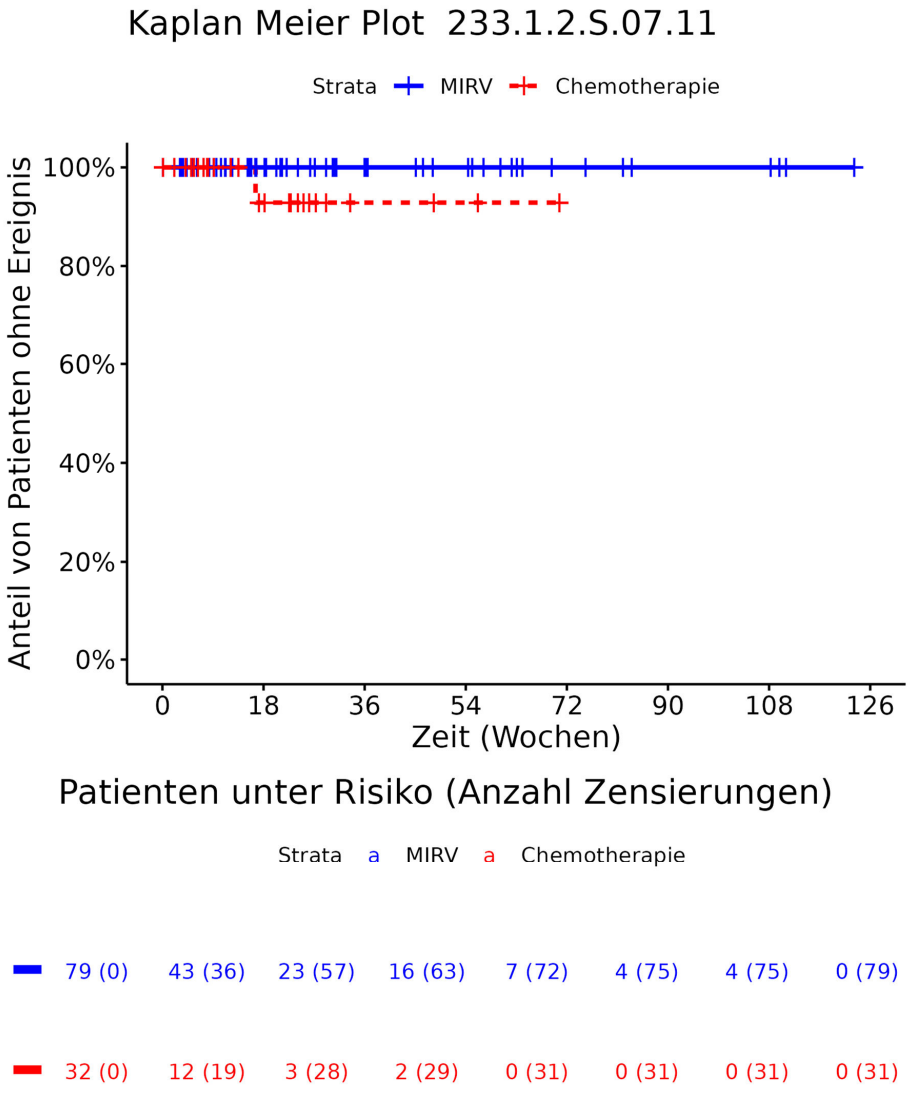
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

4.2. 233.1.2.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Periphere Neuropathie"
Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.6: UESI: Pneumonitis

Anhang 4-I2.6.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Pneumonitis

1. 233.1.2.S.08.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Pneumonitis"

1.1. 233.1.2.S.08.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Pneumonitis": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI "Pneumonitis"					
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	2,16 [0,468; 10,019] 0,3233	2,29 [0,471; 11,108] 0,3046	0,07 [-0,043; 0,183] 0,2240
Ja (%) Nein (%)	11 (14 %) 68 (86 %)	2 (6 %) 30 (94 %)			

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.

Anhang 4-I2.6.2: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis

2. 233.1.2.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"

2.1. 233.1.2.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Analyse

FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**79**	**32**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	1,25 [0,269; 5,833] 0,7697
Ereignisse (%)	11 (14 %)	2 (6 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	84,14 [71,571; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

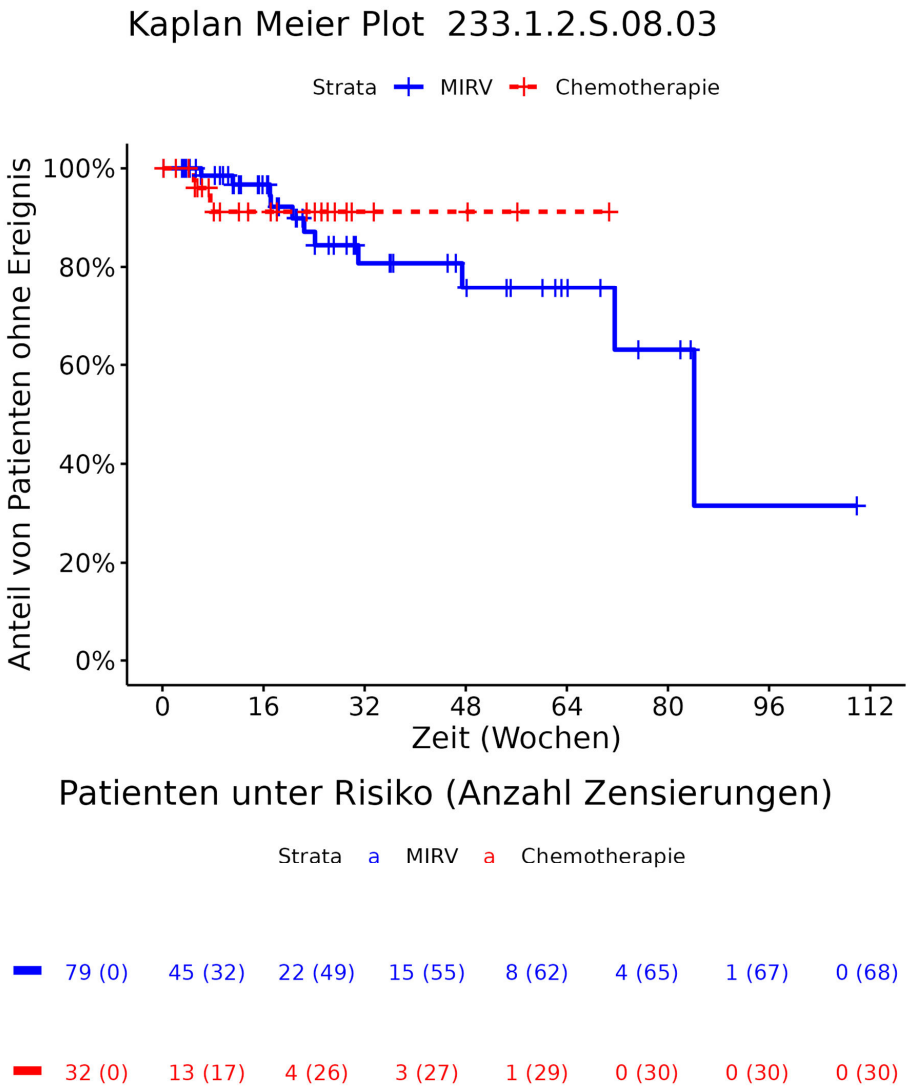
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.2.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.6.3: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.2.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2503
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB

NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält.
NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.
Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

2.4.233.1.2.S.08.03 Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Pneumonitis"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	51	19
	Ereignisse, n (%)	10 (20 %)	1 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	84,14 [47,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,30 [0,286; 18,460] 0,3853	
3	N	28	13
	Ereignisse, n (%)	1 (4 %)	1 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [7,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,017; 4,360] 0,3739	

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.

Anhang 4-I2.6.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Pneumonitis

3. 233.1.2.S.08.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Pneumonitis"

3.1. 233.1.2.S.08.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Pneumonitis": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Pneumonitis"					
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	0,77 [0,190; 3,081] 0,7063	0,75 [0,168; 3,351] 0,7059	0,02 [-0,010; 0,059] 0,1621
Ja (%) Nein (%)	2 (3 %) 77 (97 %)	0 (0 %) 32 (100 %)			

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.

Anhang 4-I2.6.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Pneumonitis

4. 233.1.2.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Pneumonitis"

4.1. 233.1.2.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Pneumonitis": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	79	32	
Zeit bis zum ersten schweren UESI "Pneumonitis"			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	NA [NA; NA] 0,4133
Ereignisse (%)	2 (3 %)	0 (0 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

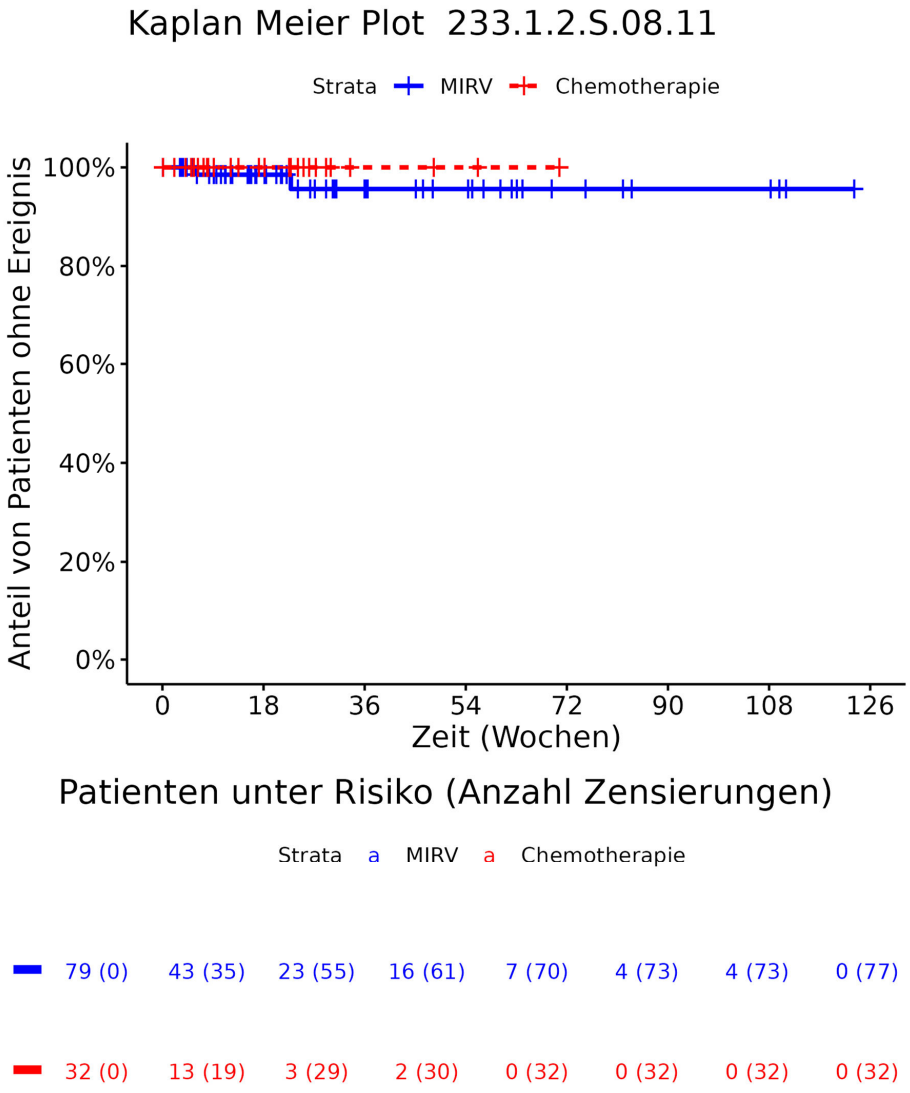
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

4.2. 233.1.2.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren UESI "Pneumonitis" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.6.6: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Pneumonitis

5. 233.1.2.S.08.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"

5.1. 233.1.2.S.08.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Pneumonitis": Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"					
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	0,63 [0,107; 3,714] 0,6100	0,61 [0,091; 4,044] 0,6042	-0,02 [-0,114; 0,069] 0,6332
Ja (%) Nein (%)	3 (4 %) 76 (96 %)	2 (6 %) 30 (94 %)			

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.

Anhang 4-I2.6.7: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Pneumonitis

6. 233.1.2.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"

6.1. 233.1.2.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Pneumonitis": Analyse

FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**79**	**32**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	0,48 [0,079; 2,865] 0,4327
Ereignisse (%)	3 (4 %)	2 (6 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

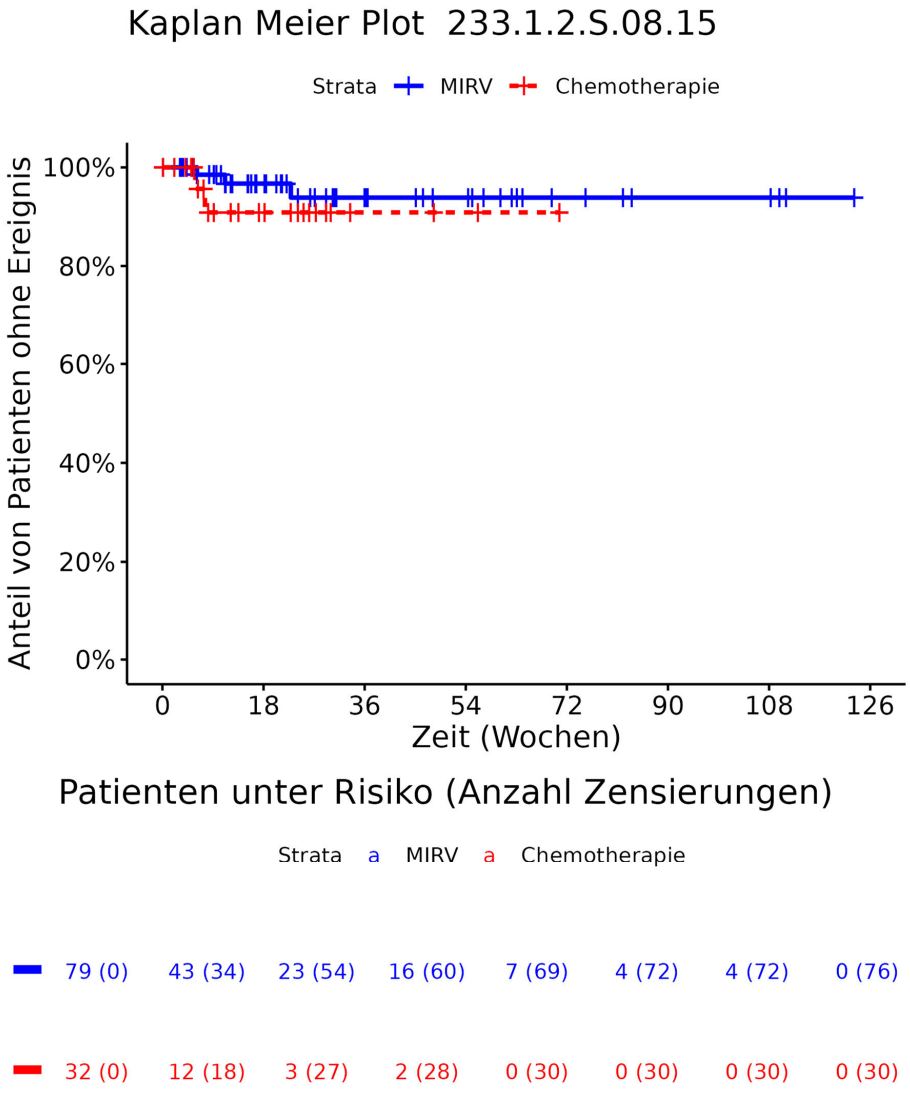
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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.

6.2. 233.1.2.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"
Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.7: Therapieabbruch aufgrund UE

Anhang 4-I2.7.1: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT

1. 233.1.2.S.09.02 Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%)

1.1. 233.1.2.S.09.02 Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%): Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	**79**	**32**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**2 (3 %)**	**0 (0 %)**
Neutropenie (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Thrombozytopenie (PT)	2 (3 %)	0 (0 %)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	**1 (1 %)**	**0 (0 %)**
Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Augenerkrankungen (SOC)	**1 (1 %)**	**0 (0 %)**
Sehen verschwommen (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**4 (5 %)**	**4 (12 %)**
Dyspnoe (PT)	1 (1 %)	2 (6 %)
Pleuraerguss (PT)	0 (0 %)	2 (6 %)
Pneumonitis (PT)	3 (4 %)	1 (3 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**1 (1 %)**	**4 (12 %)**
Bauch aufgetrieben (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Aszites (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Rektalblutung (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Darmobstruktion (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Dünndarmobstruktion (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	**79**	**32**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**2 (3 %)**	**3 (9 %)**
Ermüdung (PT)	0 (0 %)	2 (6 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)	1 (1 %)	1 (3 %)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**1 (1 %)**	**0 (0 %)**
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)

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.

Anhang 4-I2.7.2: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse

2. 233.1.2.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE

2.1. 233.1.2.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
N	79	32	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	0,41 [0,149; 1,107] 0,0892
Ereignisse (%)	11 (14 %)	7 (22 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	NA [18,714; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

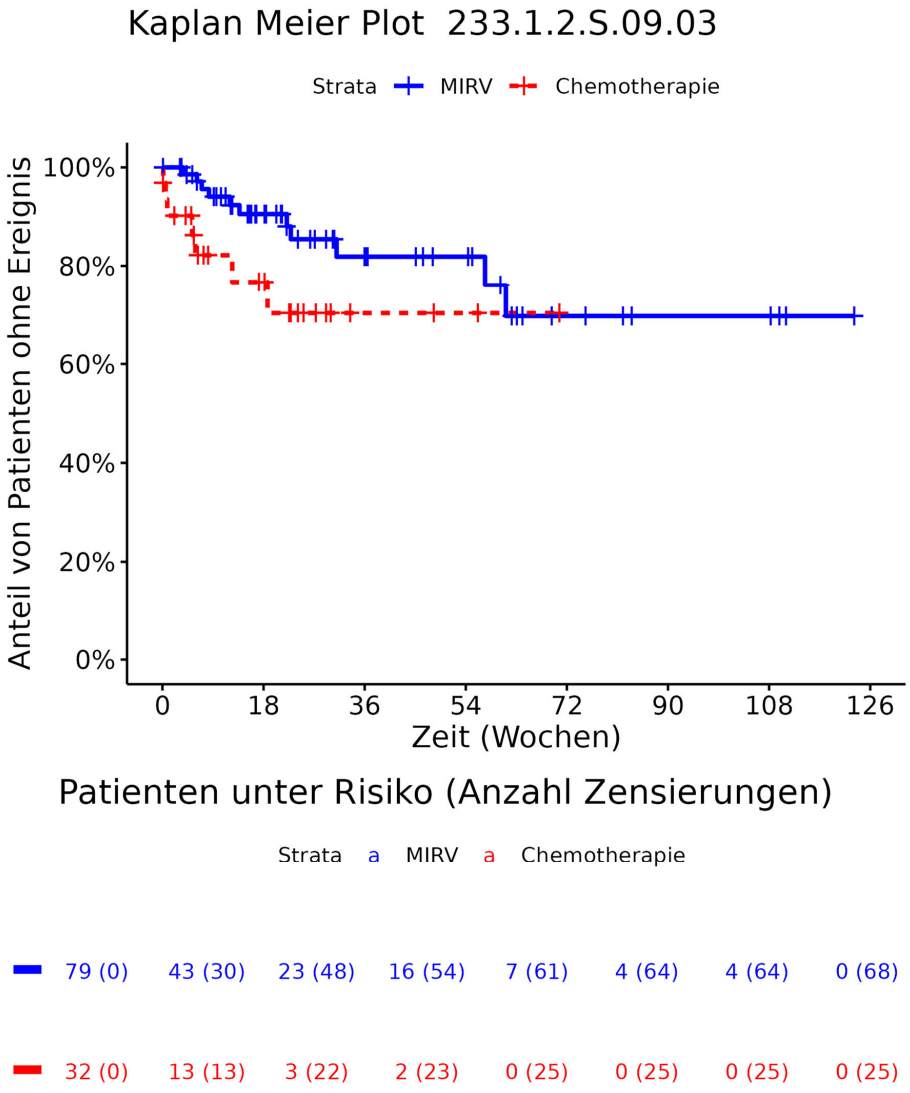
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.2.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.8: UE, die zum Tod führen

Anhang 4-I2.8.1: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führen nach SOC und PT

1. 233.1.2.S.10.02 Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT

1.1. 233.1.2.S.10.02 Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**79**	**32**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**0 (0 %)**	**1 (3 %)**	**0,36 [0,085; 1,505] 0,1610**	**0,33 [0,070; 1,564] 0,1625**	**-0,03 [-0,091; 0,029] 0,3147**
Sepsis (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)	0,36 [0,085; 1,505] 0,1610	0,33 [0,070; 1,564] 0,1625	-0,03 [-0,091; 0,029] 0,3147

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.

Anhang 4-I2.8.2: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen: Analyse

2. 233.1.2.S.10.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE

2.1. 233.1.2.S.10.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	**79**	**32**	
Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE			
n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)	NA [NA; NA] 0,1138
Ereignisse (%)	0 (0 %)	1 (3 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

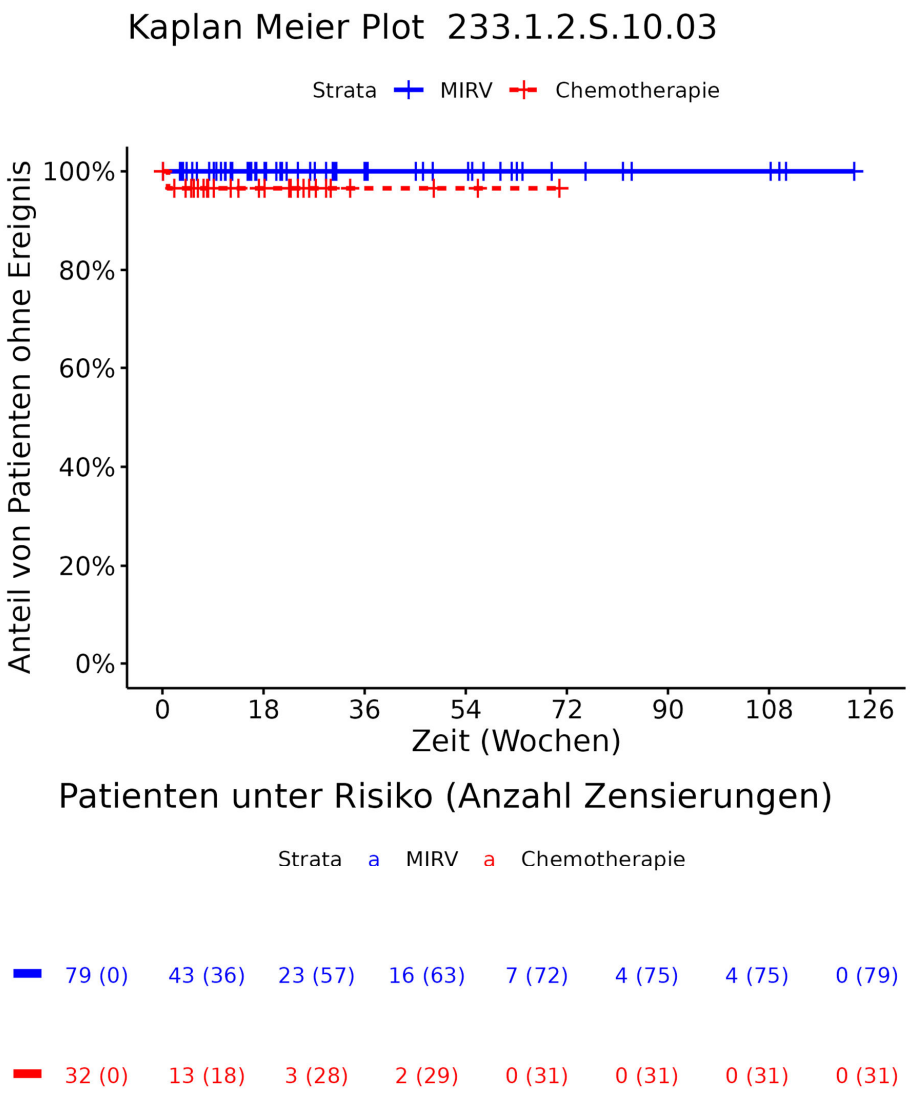
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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. 233.1.2.S.10.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I2.8.3: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen nach SOC und PT

3. 233.1.2.S.10.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT

3.1. 233.1.2.S.10.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**79**	**32**	
Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] 0,1138**
Sepsis (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,1138

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

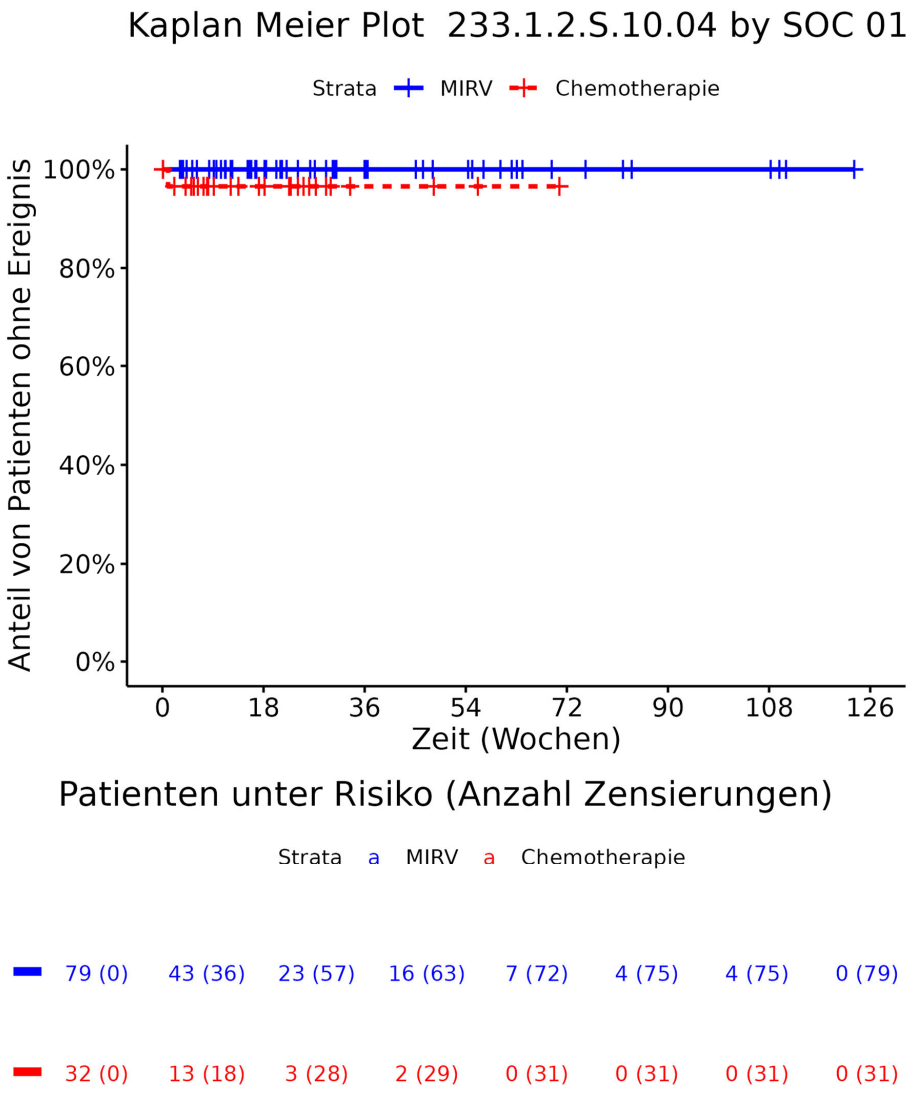
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

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).

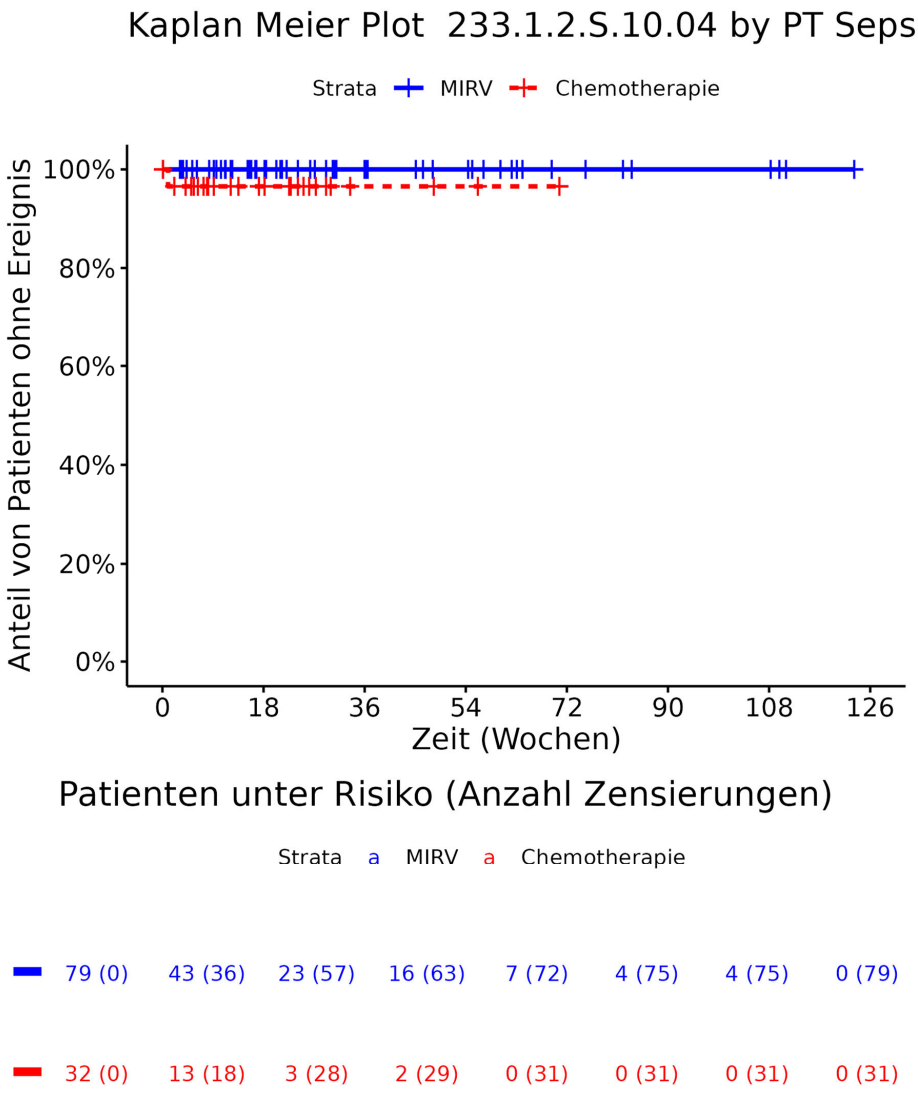
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

3.2. 233.1.2.S.10.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



3.3. 233.1.2.S.10.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Sepsis: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3: Meta-Analyse (MIRASOL + FORWARD 1)

Anhang 4-I3.1: Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades

Anhang 4-I3.1.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT: Analyse

1. 233.1.3.S.01.02 Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1. 233.1.3.S.01.02 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			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**108 (36 %)**	**68 (28 %)**	**1,20 [0,926; 1,549] 0,1694**	**1,30 [0,897; 1,897] 0,1639**	**0,06 [-0,023; 0,137] 0,1616**
Infektion der oberen Atemwege (PT)	10 (3 %)	3 (1 %)	2,37 [0,555; 10,123] 0,2443	2,40 [0,600; 9,616] 0,2154	0,02 [-0,008; 0,039] 0,1835
Harnwegsinfektion (PT)	30 (10 %)	18 (8 %)	1,25 [0,690; 2,255] 0,4652	1,27 [0,677; 2,394] 0,4544	0,02 [-0,029; 0,066] 0,4495
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**75 (25 %)**	**119 (50 %)**	**0,49 [0,384; 0,628] < 0,0001**	**0,33 [0,229; 0,480] < 0,0001**	**-0,25 [-0,334; -0,171] < 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)	7 (2 %)	15 (6 %)	0,31 [0,123; 0,791] 0,0141	0,29 [0,109; 0,765] 0,0125	-0,04 [-0,080; -0,009] 0,0127
Neutropenie (PT)	33 (11 %)	71 (30 %)	0,37 [0,253; 0,546] < 0,0001	0,30 [0,192; 0,476] < 0,0001	-0,19 [-0,258; -0,119] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	29 (10 %)	36 (15 %)	0,64 [0,382; 1,057] 0,0805	0,62 [0,368; 1,034] 0,0667	-0,05 [-0,110; 0,005] 0,0741
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	**113 (38 %)**	**89 (37 %)**	**0,99 [0,790; 1,235] 0,9144**	**0,98 [0,685; 1,404] 0,9141**	**-0,00 [-0,088; 0,079] 0,9141**

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
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
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)	11 (4 %)	8 (3 %)	1,05 [0,423; 2,601] 0,9178	1,05 [0,410; 2,696] 0,9178	0,00 [-0,030; 0,033] 0,9176
Hypalbuminämie (PT)	15 (5 %)	9 (4 %)	1,36 [0,578; 3,215] 0,4786	1,38 [0,580; 3,279] 0,4672	0,01 [-0,022; 0,048] 0,4601
Hypokaliämie (PT)	19 (6 %)	16 (7 %)	0,98 [0,508; 1,893] 0,9549	0,98 [0,486; 1,977] 0,9545	-0,00 [-0,044; 0,041] 0,9545
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)	10 (3 %)	10 (4 %)	0,55 [0,256; 1,186] 0,1275	0,52 [0,210; 1,274] 0,1517	-0,02 [-0,057; 0,010] 0,1672
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)	**172 (58 %)**	**85 (36 %)**	**1,56 [1,283; 1,892] < 0,0001**	**2,38 [1,651; 3,430] < 0,0001**	**0,20 [0,119; 0,284] < 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)	20 (7 %)	11 (5 %)	1,38 [0,657; 2,905] 0,3946	1,42 [0,642; 3,156] 0,3844	0,02 [-0,021; 0,055] 0,3747
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

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Periphere Neuropathie (PT)	68 (23 %)	33 (14 %)	1,65 [1,119; 2,434] 0,0114	1,86 [1,162; 2,987] 0,0098	0,09 [0,024; 0,153] 0,0074
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)	**176 (59 %)**	**24 (10 %)**	**5,53 [3,777; 8,099] < 0,0001**	**12,72 [7,785; 20,775] < 0,0001**	**0,48 [0,410; 0,549] < 0,0001**
Katarakt (PT)	51 (17 %)	2 (1 %)	17,25 [4,739; 62,766] < 0,0001	22,95 [5,550; 94,898] < 0,0001	0,16 [0,115; 0,206] < 0,0001
Trockenes Auge (PT)	92 (31 %)	6 (3 %)	11,75 [5,253; 26,271] < 0,0001	16,77 [7,108; 39,590] < 0,0001	0,28 [0,221; 0,335] < 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)	94 (32 %)	1 (0,4 %)	54,98 [10,423; 290,047] < 0,0001	86,24 [13,236; 561,875] < 0,0001	0,31 [0,259; 0,369] < 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 verschwommen (PT)	130 (44 %)	6 (3 %)	17,15 [7,666; 38,373] < 0,0001	31,08 [12,987; 74,399] < 0,0001	0,41 [0,347; 0,469] < 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

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	297	239	RR	OR	ARR
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	**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**
Herzerkrankungen (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**
Gefäßerkrankungen (SOC)	**44 (15 %)**	**24 (10 %)**	**1,40 [0,865; 2,269] 0,1710**	**1,48 [0,854; 2,555] 0,1624**	**0,04 [-0,015; 0,095] 0,1547**
Hypertonie (PT)	16 (5 %)	10 (4 %)	1,25 [0,587; 2,652] 0,5645	1,27 [0,560; 2,867] 0,5708	0,01 [-0,026; 0,048] 0,5654
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**101 (34 %)**	**71 (30 %)**	**1,10 [0,847; 1,422] 0,4809**	**1,14 [0,789; 1,659] 0,4778**	**0,03 [-0,051; 0,109] 0,4765**
Husten (PT)	40 (13 %)	20 (8 %)	1,42 [0,856; 2,353] 0,1750	1,50 [0,837; 2,672] 0,1738	0,04 [-0,015; 0,089] 0,1648
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)	27 (9 %)	3 (1 %)	5,84 [1,923; 17,759] 0,0019	6,20 [1,905; 20,181] 0,0024	0,07 [0,035; 0,108] 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**228 (77 %)**	**166 (69 %)**	**1,07 [0,960; 1,185] 0,2299**	**1,28 [0,860; 1,893] 0,2257**	**0,05 [-0,029; 0,123] 0,2273**
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
Abdominalschmerz (PT)	96 (32 %)	39 (16 %)	1,91 [1,370; 2,660] 0,0001	2,35 [1,531; 3,593] 0,0001	0,15 [0,079; 0,223] < 0,0001

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
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
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 %)	44 (18 %)	1,77 [1,294; 2,434] 0,0004	2,19 [1,445; 3,318] 0,0002	0,14 [0,071; 0,218] 0,0001
Dyspepsie (PT)	20 (7 %)	5 (2 %)	2,73 [0,971; 7,663] 0,0570	2,86 [1,011; 8,103] 0,0476	0,04 [0,004; 0,068] 0,0298
Gastroösophageale Refluxerkrankung (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
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
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 Gallenerkrankungen (SOC)	**19 (6 %)**	**4 (2 %)**	**4,00 [1,319; 12,128] 0,0143**	**4,18 [1,372; 12,737] 0,0119**	**0,05 [0,015; 0,080] 0,0041**
Erkrankungen der Haut und des	**53 (18 %)**	**94 (39 %)**	**0,43 [0,322; 0,576] < 0,0001**	**0,30 [0,202; 0,457] < 0,0001**	**-0,23 [-0,305; -0,154] < 0,0001**

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Unterhautgewebes (SOC)					
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
Nagelerkrankungen (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 Erythrodysästhesie-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)	12 (4 %)	8 (3 %)	1,16 [0,487; 2,765] 0,7378	1,17 [0,469; 2,901] 0,7414	0,01 [-0,027; 0,038] 0,7392
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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	**116 (39 %)**	**64 (27 %)**	**1,37 [1,060; 1,762] 0,0158**	**1,60 [1,098; 2,331] 0,0144**	**0,10 [0,021; 0,181] 0,0131**
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
Rückenschmerzen (PT)	31 (10 %)	20 (8 %)	1,21 [0,700; 2,083] 0,4987	1,23 [0,678; 2,219] 0,4991	0,02 [-0,033; 0,068] 0,4946
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 Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
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 %)**	**19 (8 %)**	**0,65 [0,340; 1,246] 0,1948**	**0,63 [0,309; 1,271] 0,1952**	**-0,03 [-0,071; 0,015] 0,1998**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**178 (60 %)**	**139 (58 %)**	**0,99 [0,861; 1,144] 0,9196**	**0,98 [0,687; 1,403] 0,9198**	**-0,00 [-0,088; 0,079] 0,9198**
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 %)	15 (6 %)	1,28 [0,669; 2,434] 0,4588	1,30 [0,659; 2,569] 0,4477	0,02 [-0,027; 0,062] 0,4413
Untersuchungen (SOC)	**96 (32 %)**	**52 (22 %)**	**1,49 [1,096; 2,019] 0,0107**	**1,70 [1,142; 2,523] 0,0089**	**0,10 [0,028; 0,180] 0,0073**
Alaninaminotransferase 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
Aspartataminotransferase 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**			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
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-Glutamyltransferase erhöht (PT)	10 (3 %)	3 (1 %)	2,81 [0,748; 10,570] 0,1261	2,92 [0,760; 11,196] 0,1186	0,02 [-0,003; 0,047] 0,0893
Gewicht erniedrigt (PT)	26 (9 %)	9 (4 %)	2,31 [1,120; 4,780] 0,0234	2,44 [1,119; 5,323] 0,0249	0,05 [0,010; 0,092] 0,0158
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**44 (15 %)**	**23 (10 %)**	**1,46 [0,897; 2,387] 0,1273**	**1,54 [0,891; 2,675] 0,1214**	**0,04 [-0,011; 0,100] 0,1129**
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

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.1.2: Zeit bis zum ersten UE: Analyse

2. 233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE

2.1. 233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**297**	**239**	
Zeit bis zum ersten UE			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	1,05 [0,879; 1,259] 0,5806
Ereignisse (%)	290 (98 %)	226 (95 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,86 [0,571; 1,143]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

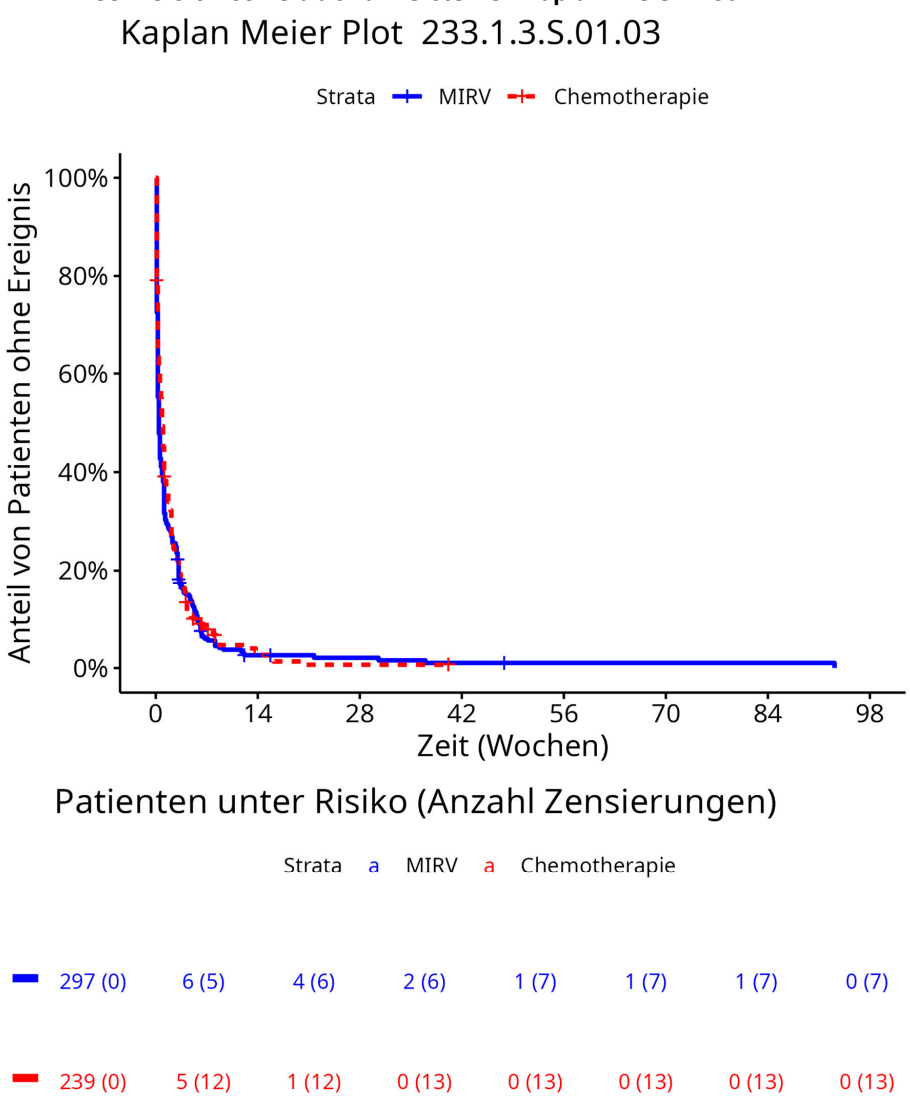
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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. 233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.1.3: Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,5510
Region	0,5148
Stadium bei der Diagnose	0,2449
BRCA Status	0,6628
Baseline ECOG PS	0,9222
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6448
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,6065
Letztes Platin-freies Intervall	0,1434
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,8057
Daten aus Studie	0,9523
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	149 (96 %)	131 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,143]	1,00 [0,571; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,801; 1,288] 0,8954	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	141 (99 %)	95 (96 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,86 [0,571; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,09 [0,828; 1,423] 0,5525	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.5.233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Region			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	85 (99 %)	53 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,714]	0,86 [0,571; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,20 [0,839; 1,705] 0,3192	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	205 (97 %)	173 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,714]	0,86 [0,571; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,811; 1,225] 0,9740	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.6.233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	190 (98 %)	159 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	1,00 [0,857; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,11 [0,899; 1,381] 0,3210	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	94 (97 %)	64 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,143]	0,57 [0,286; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,641; 1,229] 0,4733	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.7.233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	38 (100 %)	35 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,143]	0,86 [0,286; 1,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,645; 1,711] 0,8426	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	252 (97 %)	191 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,86 [0,714; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,864; 1,265] 0,6489	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.8.233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	170 (98 %)	125 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,64 [0,429; 1,143]	1,00 [0,857; 1,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,868; 1,386] 0,4364	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	120 (98 %)	98 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,29 [0,286; 0,429]	0,86 [0,429; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,03 [0,780; 1,366] 0,8245	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.9. 233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	168 (98 %)	124 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,71 [0,429; 1,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,798; 1,280] 0,9301	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	122 (97 %)	102 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 1,143]	1,14 [0,857; 1,857]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,06 [0,807; 1,384] 0,6888	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.10. 233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	168 (97 %)	142 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	1,14 [0,571; 1,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,13 [0,898; 1,418] 0,2996	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	122 (98 %)	84 (93 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,857]	0,86 [0,429; 1,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,95 [0,716; 1,262] 0,7256	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.11. 233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	108 (96 %)	100 (95 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,57 [0,429; 1,143]	0,86 [0,429; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,93 [0,698; 1,227] 0,5885	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	182 (98 %)	126 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	1,00 [0,571; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,12 [0,893; 1,417] 0,3158	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.12. 233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	118 (98 %)	83 (92 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,57 [0,286; 1,143]	0,86 [0,571; 2,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,05 [0,789; 1,398] 0,7371	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	112 (97 %)	91 (96 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,86 [0,286; 1,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,99 [0,749; 1,315] 0,9583	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	60 (98 %)	52 (96 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,714]	1,14 [0,571; 1,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,16 [0,792; 1,709] 0,4401	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.13. 233.1.3.S.01.03 Zeit bis zum ersten UE: Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE			
Daten aus Studie			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	211 (97 %)	194 (94 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,50 [0,286; 0,857]	1,00 [0,857; 1,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,853; 1,262] 0,7116	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	79 (100 %)	32 (100 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	0,43 [0,286; 0,571]	0,50 [0,286; 1,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,08 [0,717; 1,635] 0,7040	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

Anhang 4-I3.1.4: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Analyse

3. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	297	239	
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**108 (36 %) 37,29 [28,857; NA] (Wochen)**	**68 (28 %) 35,43 [22,429; NA] (Wochen)**	**0,90 [0,655; 1,239] 0,5214**
Infektion der oberen Atemwege (PT)	10 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,07 [0,263; 4,318] 0,9278
Harnwegsinfektion (PT)	30 (10 %) NA [116,429; NA] (Wochen)	18 (8 %) NA [56,429; NA] (Wochen)	0,80 [0,436; 1,479] 0,4856
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**75 (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)	7 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,23 [0,093; 0,589] 0,0013
Neutropenie (PT)	33 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	71 (30 %) NA [24,143; NA] (Wochen)	0,23 [0,150; 0,361] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	29 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	36 (15 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,43 [0,261; 0,726] 0,0013

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**297**	**239**	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	**113 (38 %) 73,14 [33,143; NA] (Wochen)**	**89 (37 %) 26,14 [15,286; 40,857] (Wochen)**	**0,83 [0,623; 1,105] 0,2038**
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)	11 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (3 %) NA [48,286; NA] (Wochen)	0,61 [0,234; 1,569] 0,3082
Hypalbuminämie (PT)	15 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,91 [0,382; 2,172] 0,8338
Hypokaliämie (PT)	19 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	16 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,68 [0,341; 1,358] 0,2776
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)	10 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [65,714; NA] (Wochen)	0,43 [0,174; 1,062] 0,0706
Schlaflosigkeit (PT)	21 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,81 [0,401; 1,650] 0,5699

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	297	239	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**172 (58 %) 7,14 [6,143; 10,143] (Wochen)**	**85 (36 %) 24,29 [14,143; NA] (Wochen)**	**1,56 [1,196; 2,037] 0,0008**
Schwindelgefühl (PT)	17 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,99 [0,422; 2,341] 0,9883
Dysgeusie (PT)	20 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,17 [0,550; 2,505] 0,6765
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)	68 (23 %) NA [NA; NA] (Wochen)	33 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,39 [0,911; 2,132] 0,1203
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)	**176 (59 %) 9,14 [8,143; 12,000] (Wochen)**	**24 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**6,73 [4,366; 10,377] < 0,0001**
Katarakt (PT)	51 (17 %) 85,14 [52,143; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10,54 [2,528; 43,977] < 0,0001
Trockenes Auge (PT)	92 (31 %) 68,57 [30,429; NA] (Wochen)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11,03 [4,797; 25,350] < 0,0001

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**297**	**239**	
Augenschmerzen (PT)	32 (11 %) NA [111,143; NA] (Wochen)	1 (0,4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	19,67 [2,662; 145,358] < 0,0001
Keratitis (PT)	13 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,0078
Keratopathie (PT)	94 (32 %) 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 [75,286; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17,00 [4,119; 70,166] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	130 (44 %) 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 [NA; 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)	**44 (15 %) NA [79,286; NA] (Wochen)**	**24 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**1,15 [0,688; 1,918] 0,5935**

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**297**	**239**	
Hypertonie (PT)	16 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,99 [0,437; 2,256] 0,9868
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**101 (34 %) 40,14 [34,286; 52,714] (Wochen)**	**71 (30 %) 37,14 [26,714; NA] (Wochen)**	**0,75 [0,547; 1,031] 0,0789**
Husten (PT)	40 (13 %) 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)	27 (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)**	**166 (69 %) 3,86 [2,286; 4,571] (Wochen)**	**1,01 [0,823; 1,245] 0,9091**
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 [127,857; NA] (Wochen)	39 (16 %) NA [43,571; NA] (Wochen)	1,70 [1,158; 2,485] 0,0053
Schmerzen Oberbauch (PT)	19 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,69 [0,340; 1,381] 0,2952

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	297	239	
Aszites (PT)	13 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,58 [0,260; 1,295] 0,1843
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)	44 (18 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,73 [1,205; 2,477] 0,0022
Dyspepsie (PT)	20 (7 %) NA [85,000; NA] (Wochen)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,29 [0,825; 6,376] 0,0911
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 [NA; 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

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	297	239	
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	**19 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**4 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**2,64 [0,872; 7,984] 0,0621**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**53 (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)	12 (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)	**116 (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

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**297**	**239**	
Rückenschmerzen (PT)	31 (10 %) NA [99,143; NA] (Wochen)	20 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,87 [0,486; 1,572] 0,6547
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)**	**19 (8 %) 119,57 [NA; NA] (Wochen)**	**0,43 [0,213; 0,882] 0,0200**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**178 (60 %) 9,71 [5,000; 14,857] (Wochen)**	**139 (58 %) 8,14 [5,143; 9,857] (Wochen)**	**0,89 [0,706; 1,115] 0,3057**
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

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**297**	**239**	
Ödem peripher (PT)	14 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	20 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,29 [0,131; 0,654] 0,0016
Fieber (PT)	27 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,02 [0,531; 1,962] 0,9519
Untersuchungen (SOC)	**96 (32 %) 60,71 [43,143; NA] (Wochen)**	**52 (22 %) NA [55,286; NA] (Wochen)**	**1,07 [0,753; 1,521] 0,7060**
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)	2,41 [1,193; 4,880] 0,0084
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	17 (6 %) NA [NA; 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)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,92 [0,510; 7,242] 0,3125
Gewicht erniedrigt (PT)	26 (9 %) NA [95,571; NA] (Wochen)	9 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,65 [0,751; 3,612] 0,1991
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	**44 (15 %) NA [81,143; NA] (Wochen)**	**23 (10 %) NA [60,000; NA] (Wochen)**	**1,03 [0,601; 1,753] 0,9244**
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
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population			

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

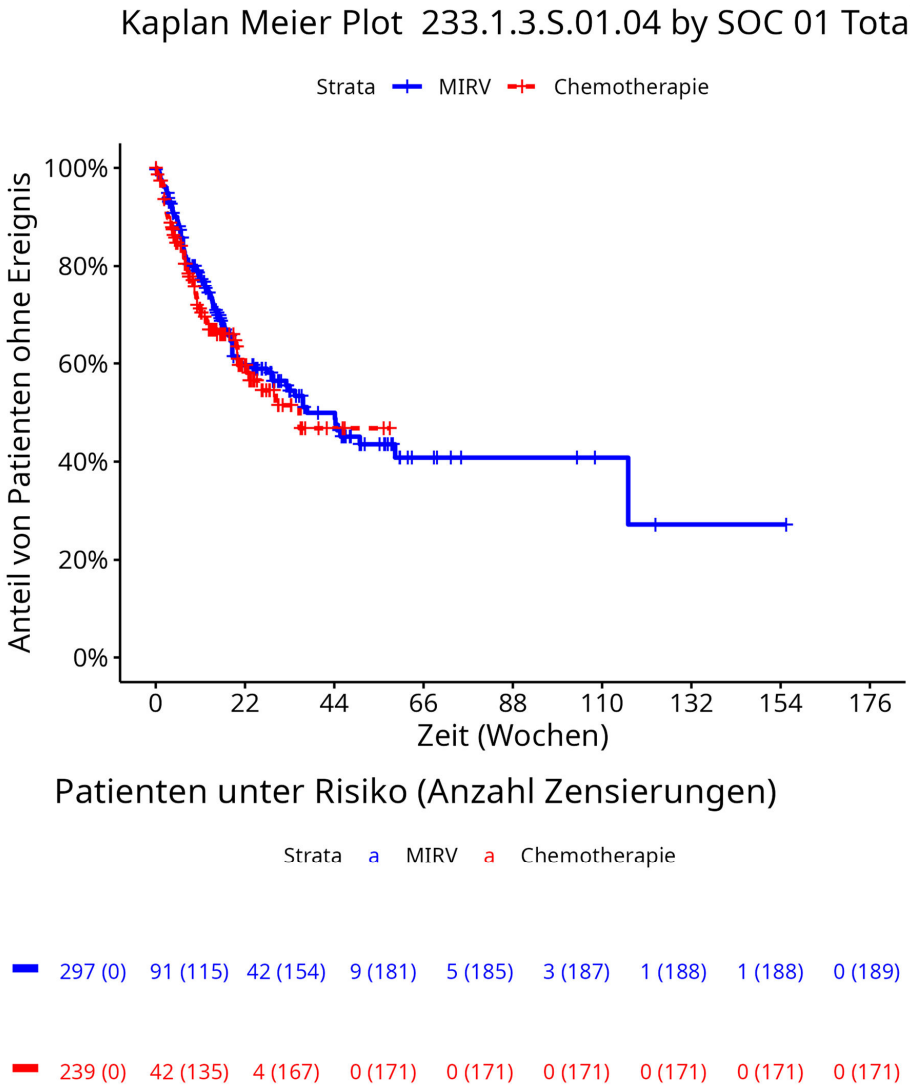
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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).

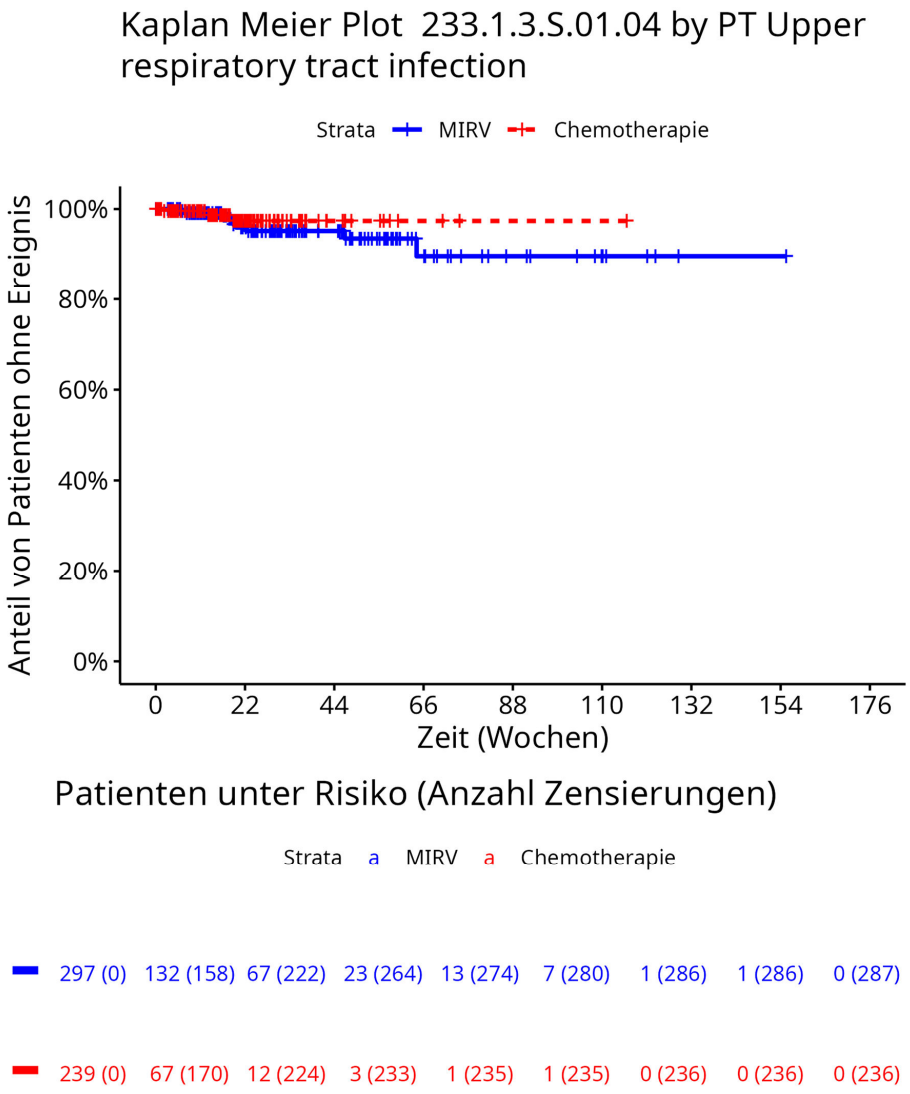
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

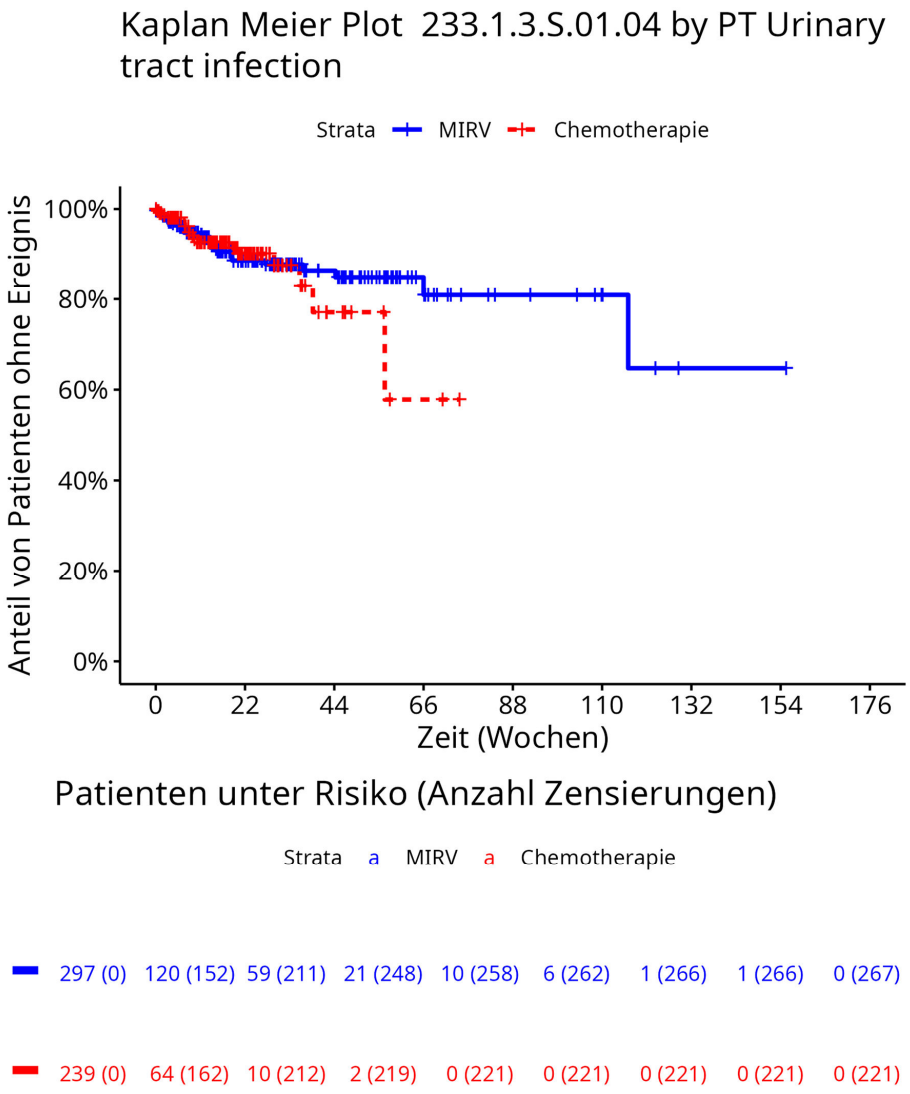
3.2. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



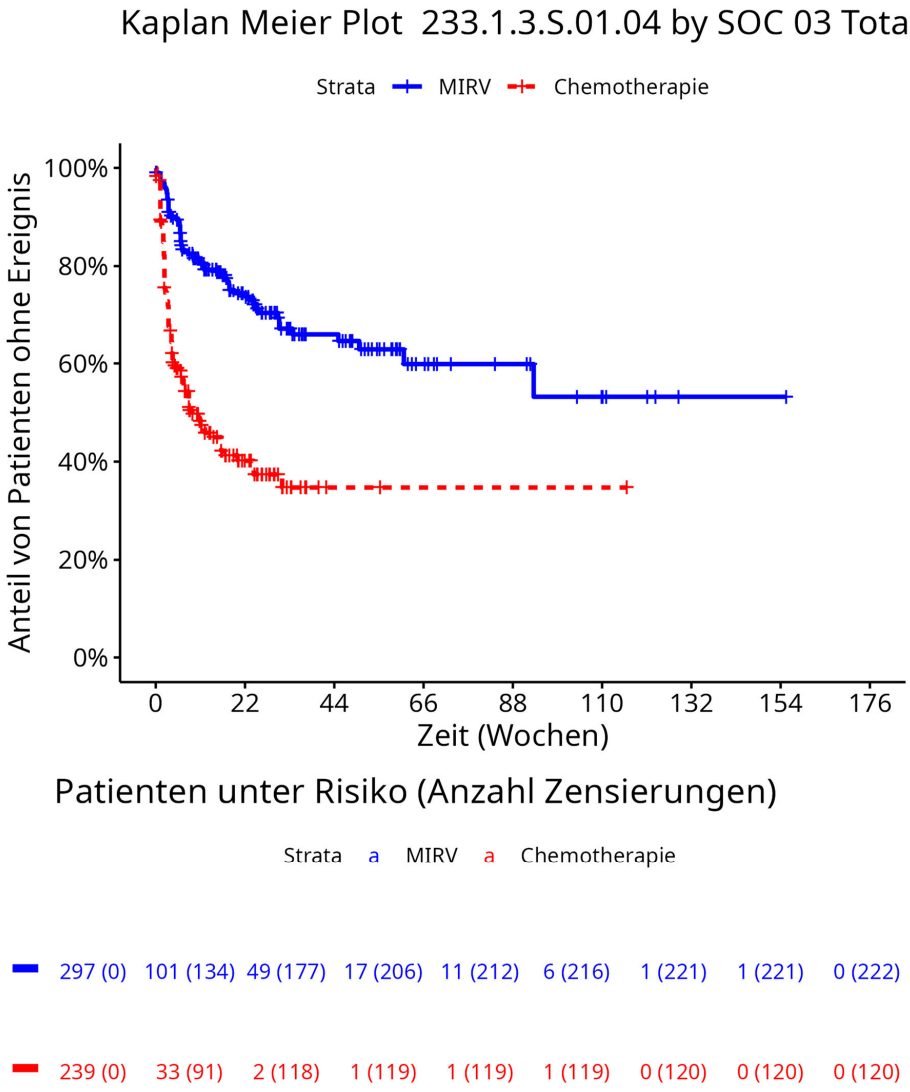
3.3. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektion der oberen Atemwege: Kaplan-Meier-Plot



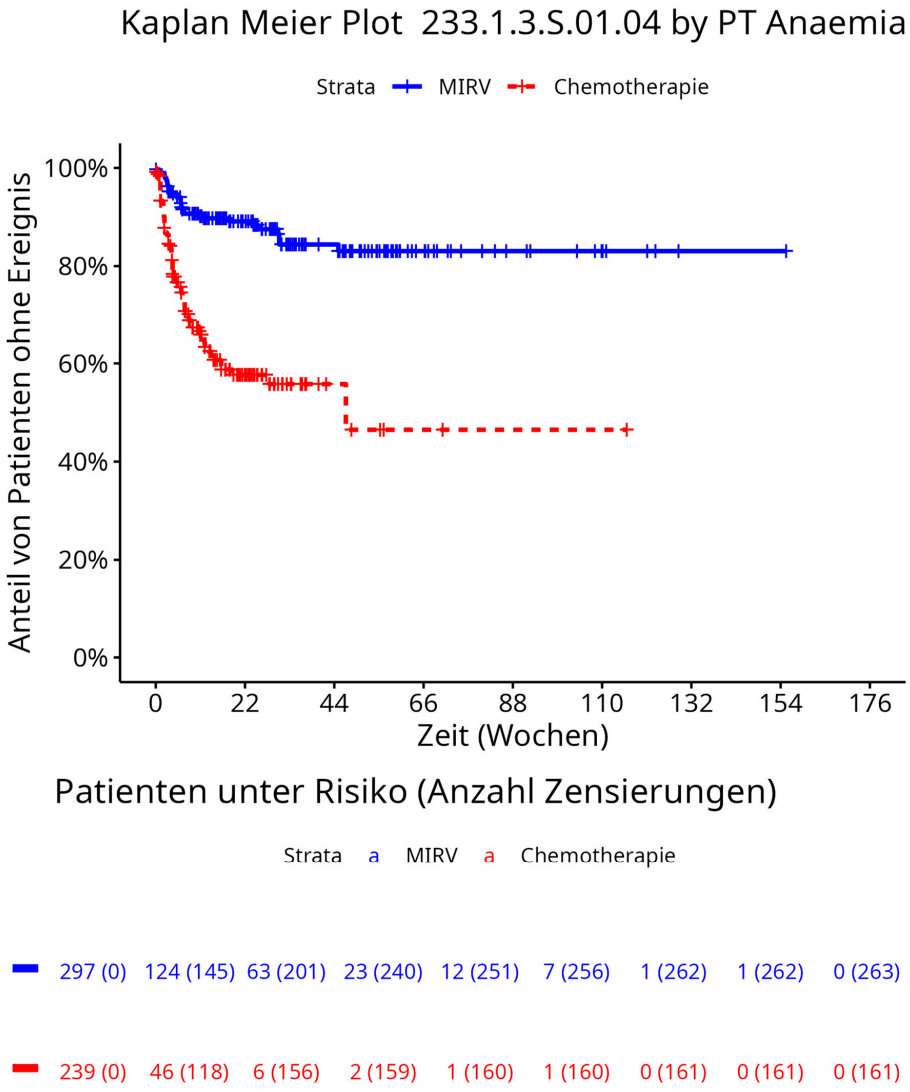
3.4. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Harnwegsinfektion: Kaplan-Meier-Plot



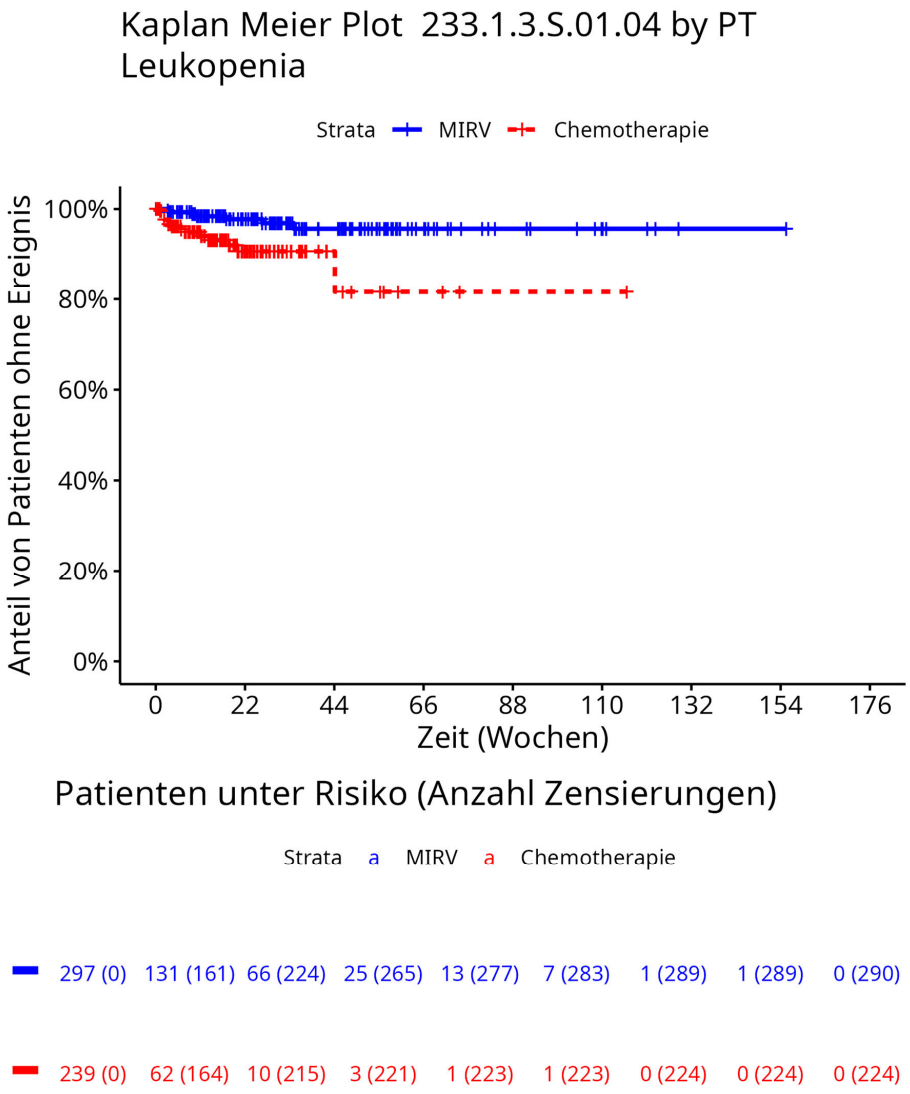
3.5. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



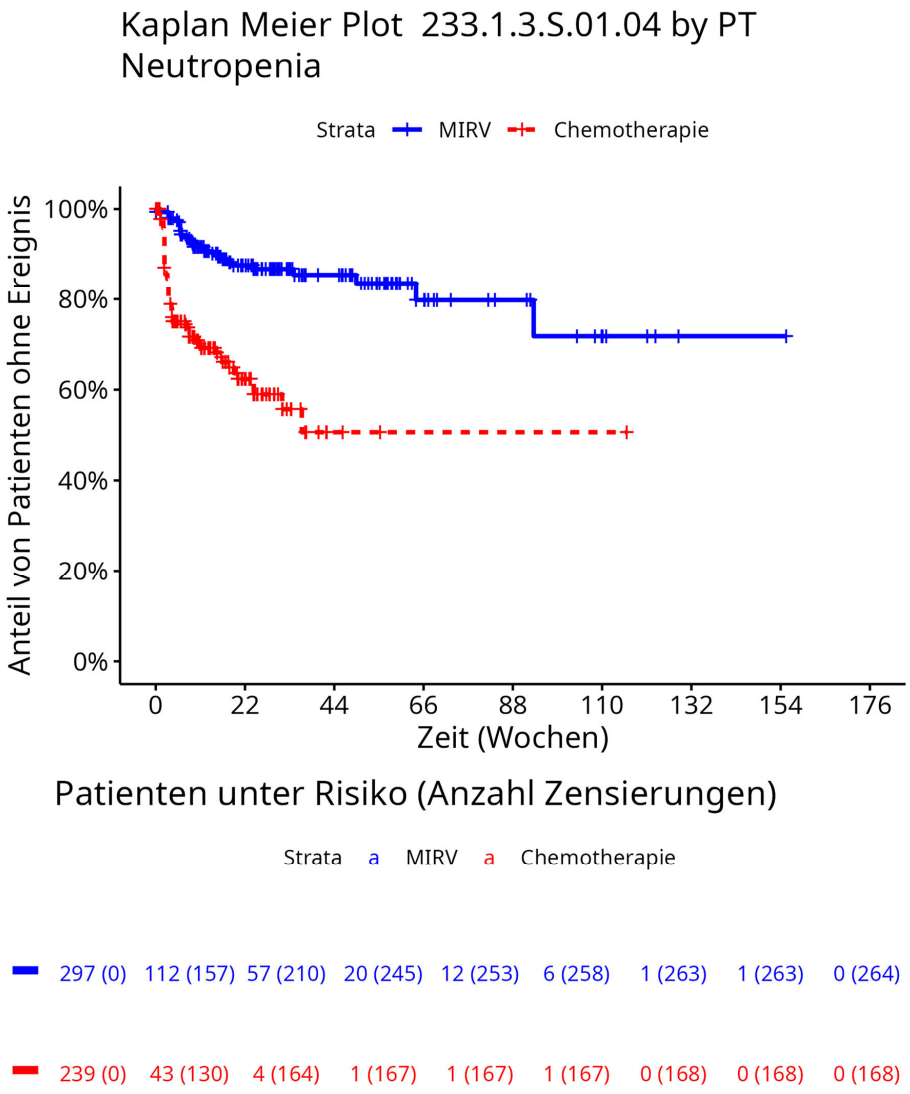
3.6. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot



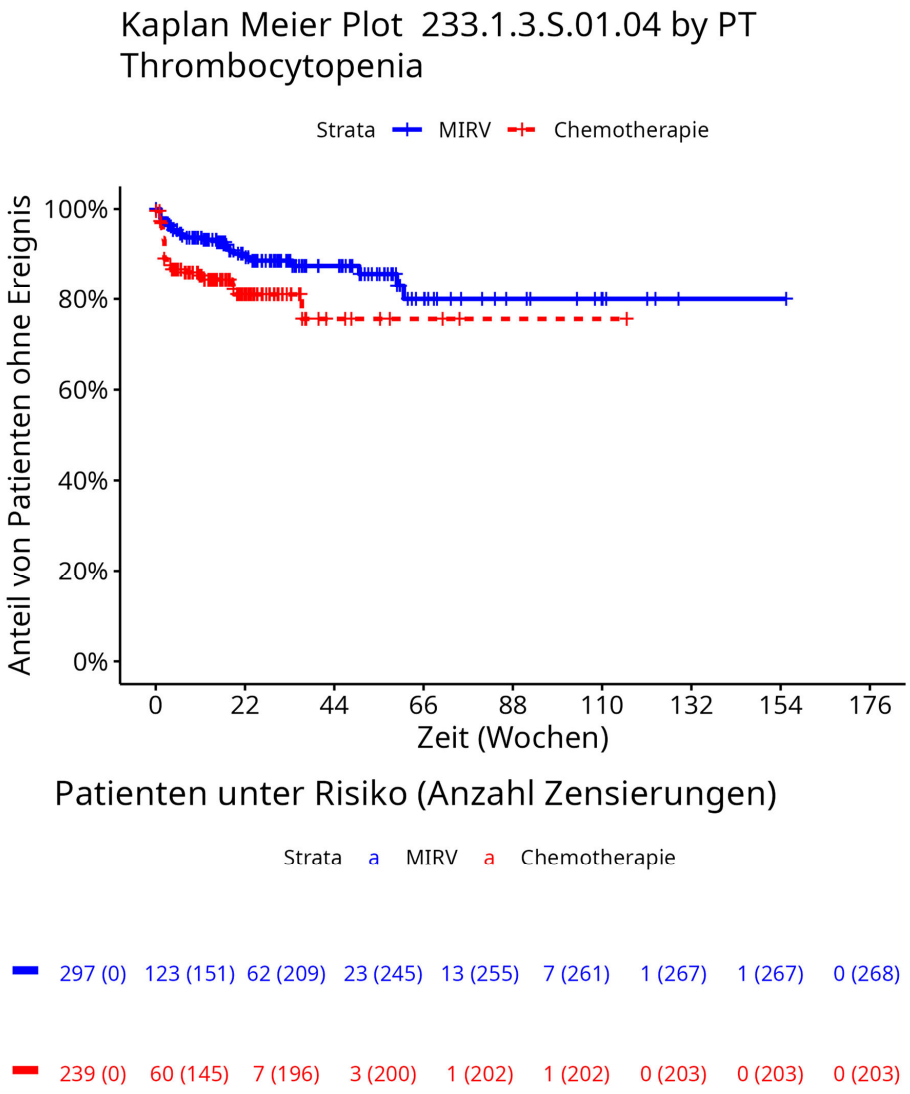
3.7. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie: Kaplan-Meier-Plot



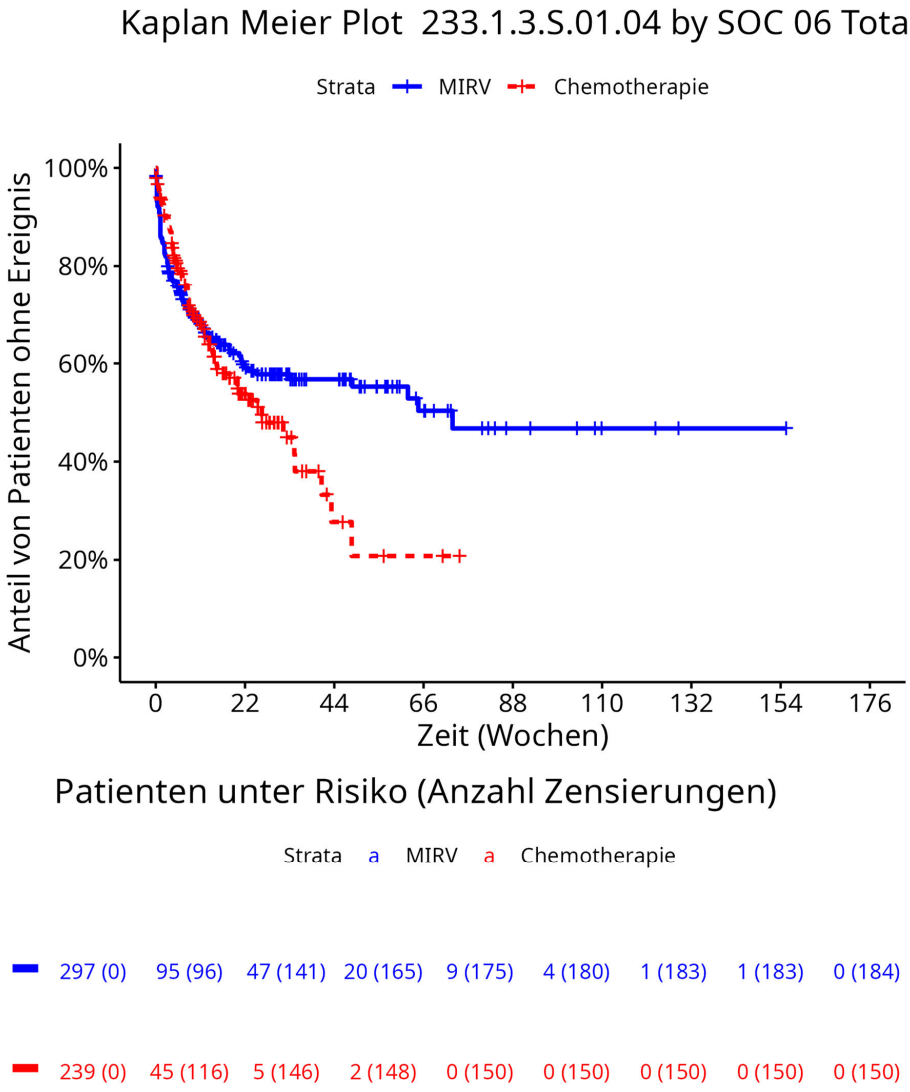
3.8. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot



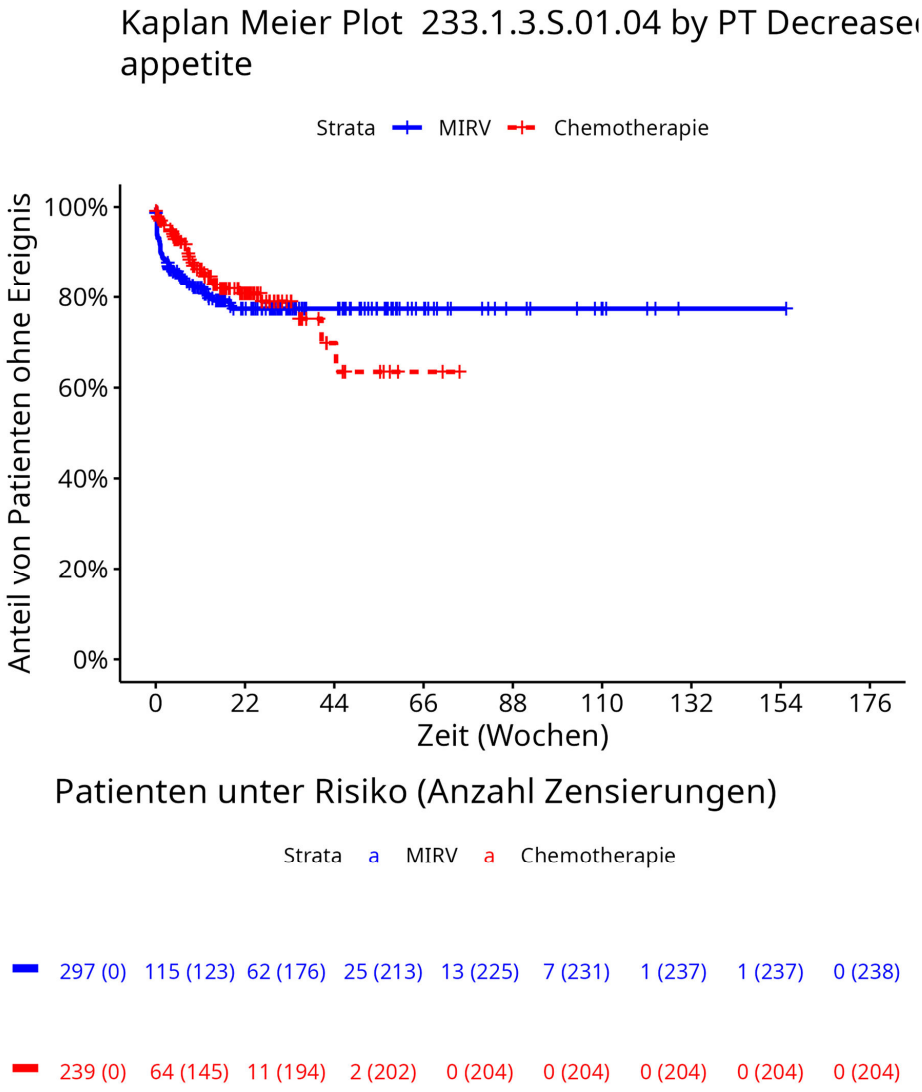
3.9. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie: Kaplan-Meier-Plot



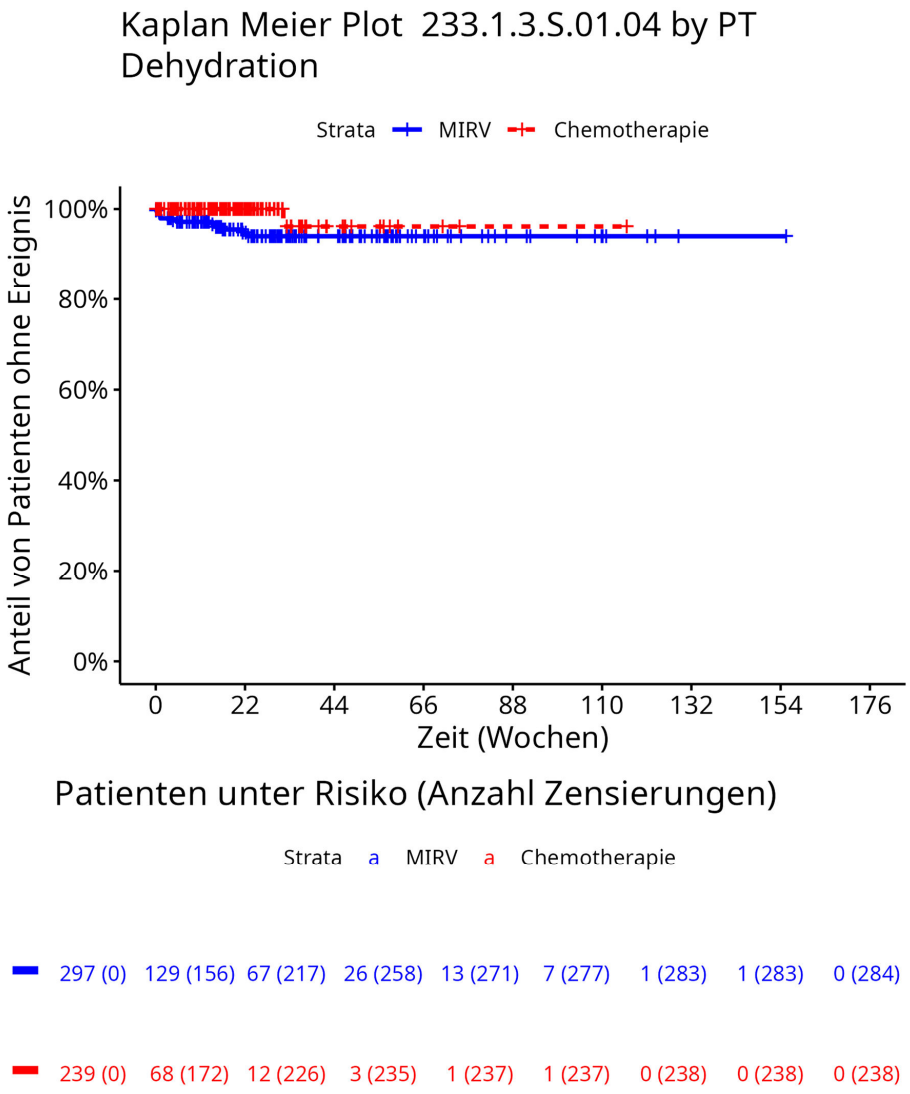
3.10. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



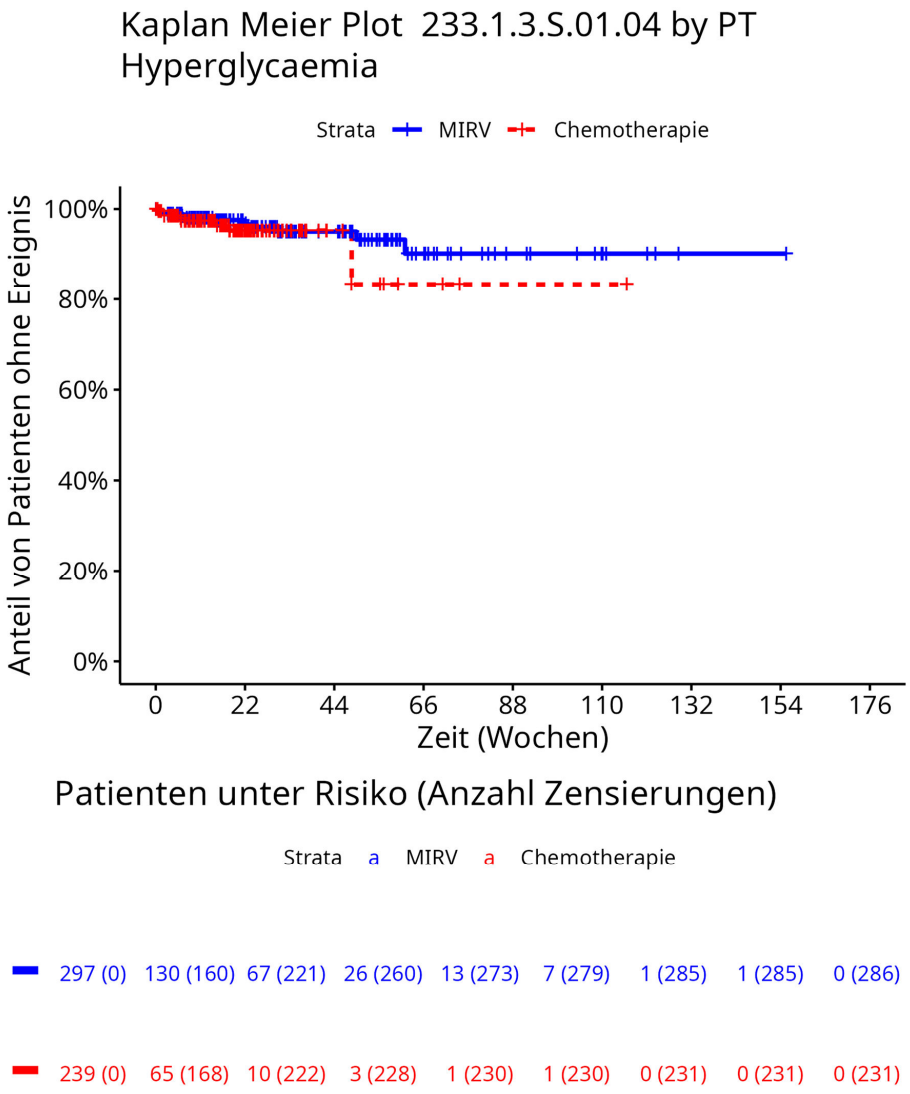
3.11. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert: Kaplan-Meier-Plot



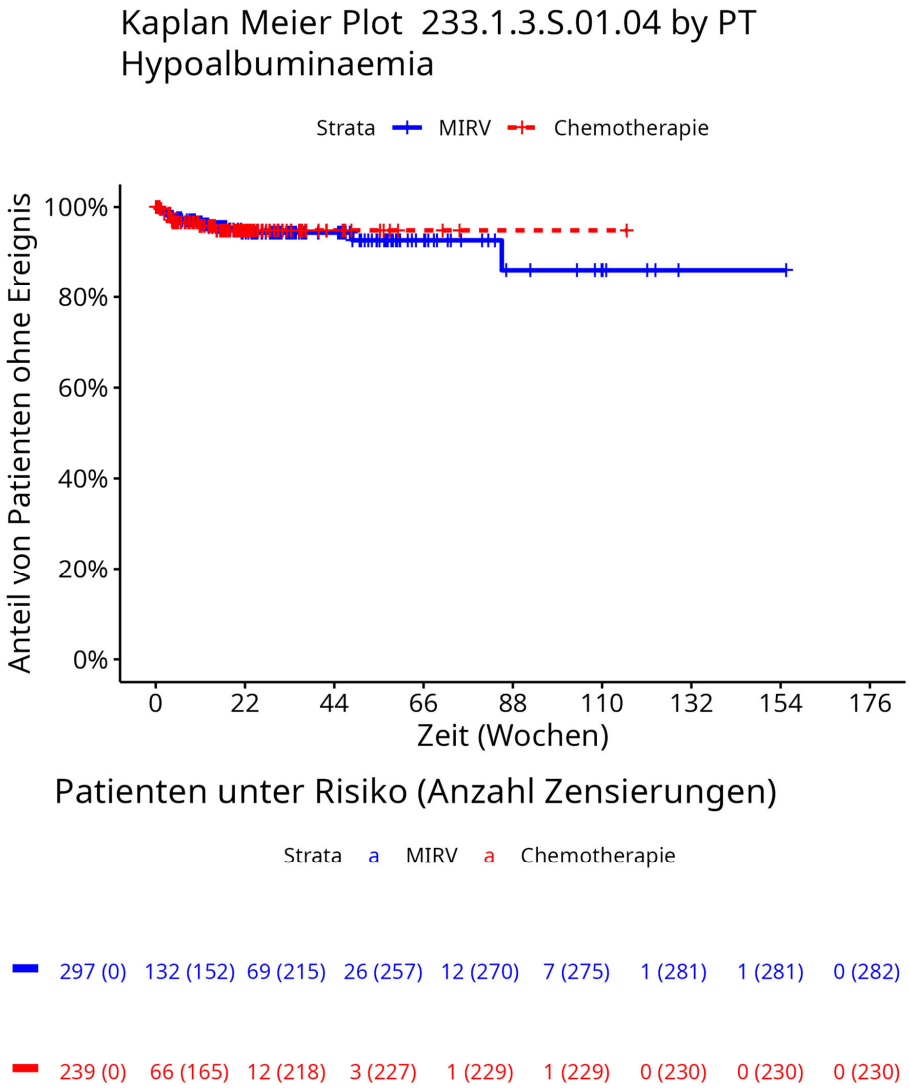
3.12. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Dehydratation: Kaplan-Meier-Plot



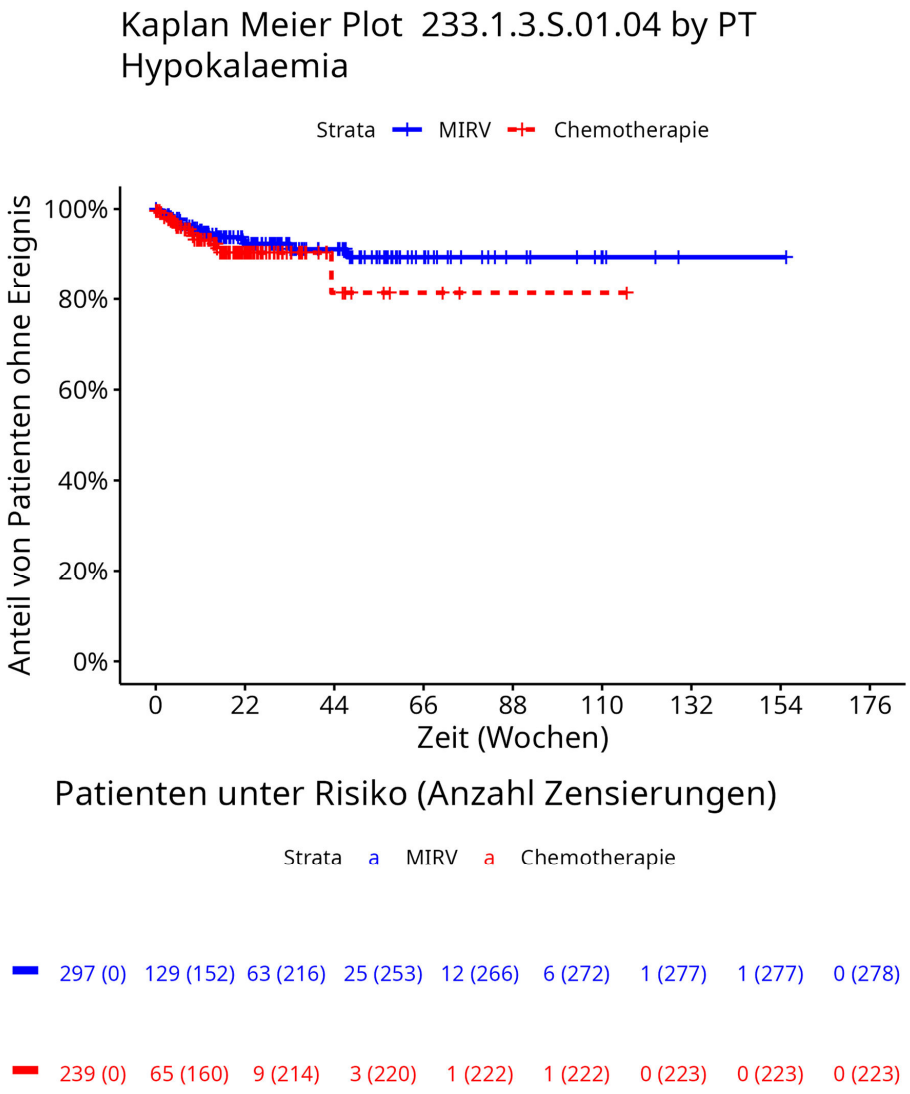
3.13. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyperglykämie: Kaplan-Meier-Plot



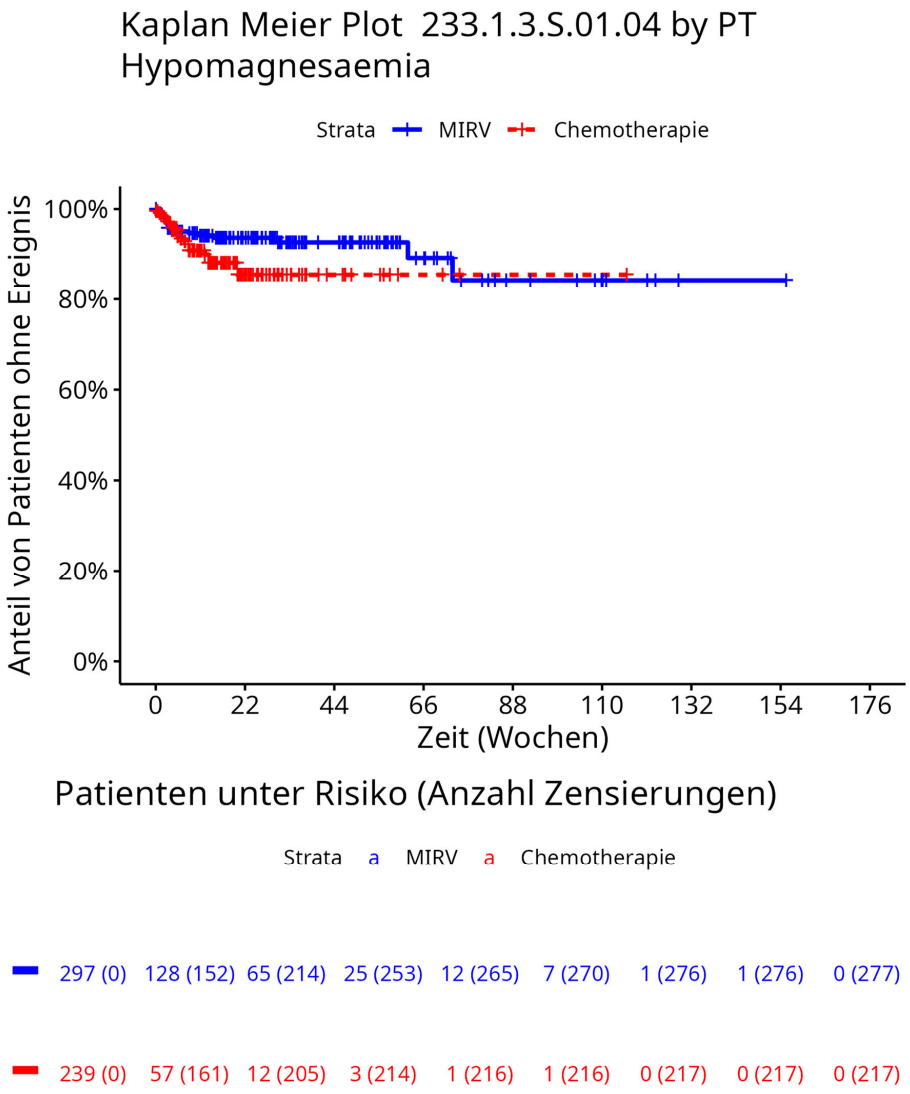
3.14. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypalbuminämie: Kaplan-Meier-Plot



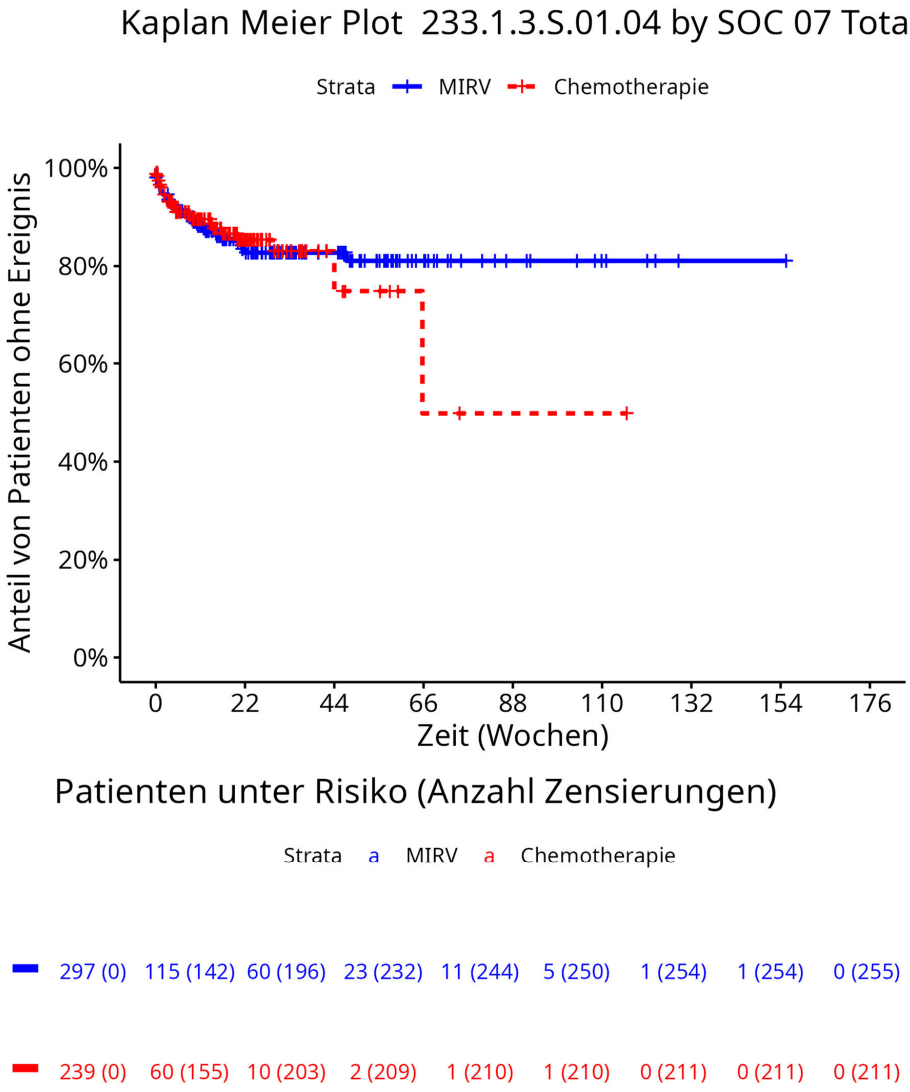
3.15. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypokaliämie: Kaplan-Meier-Plot



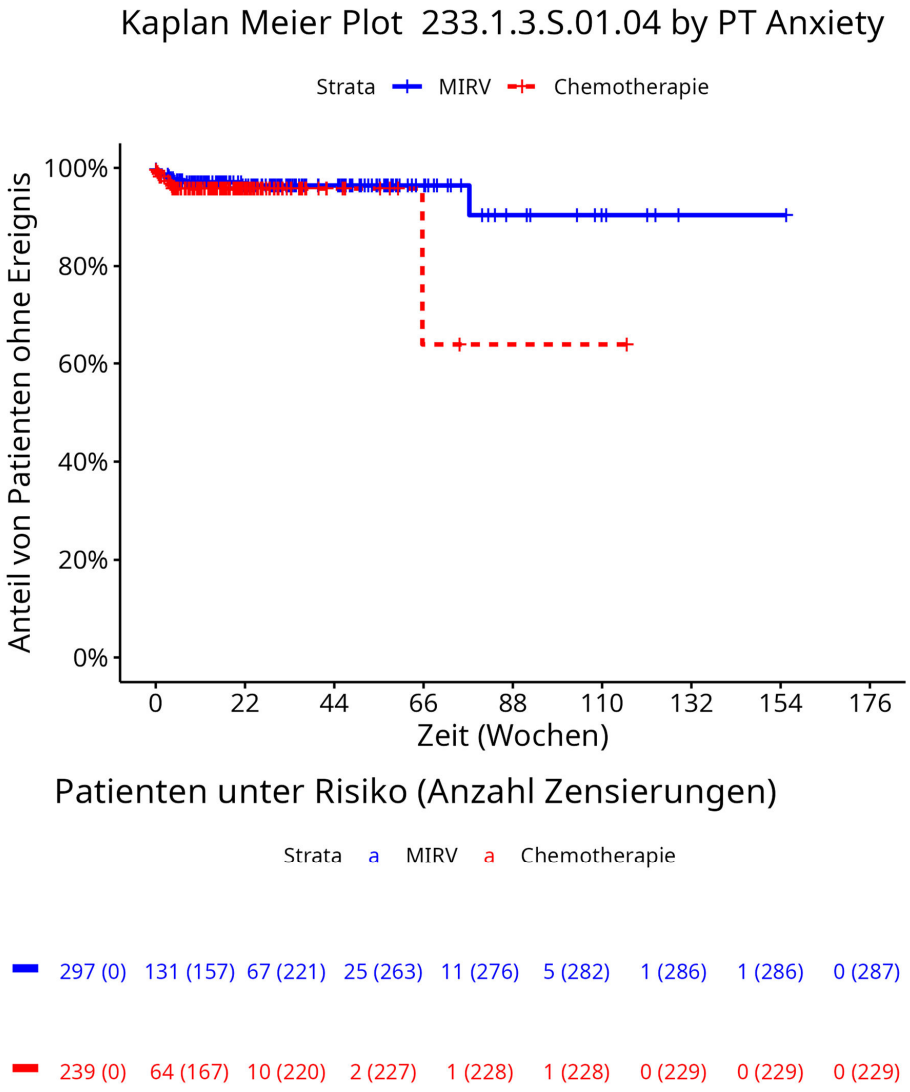
3.16. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie: Kaplan-Meier-Plot



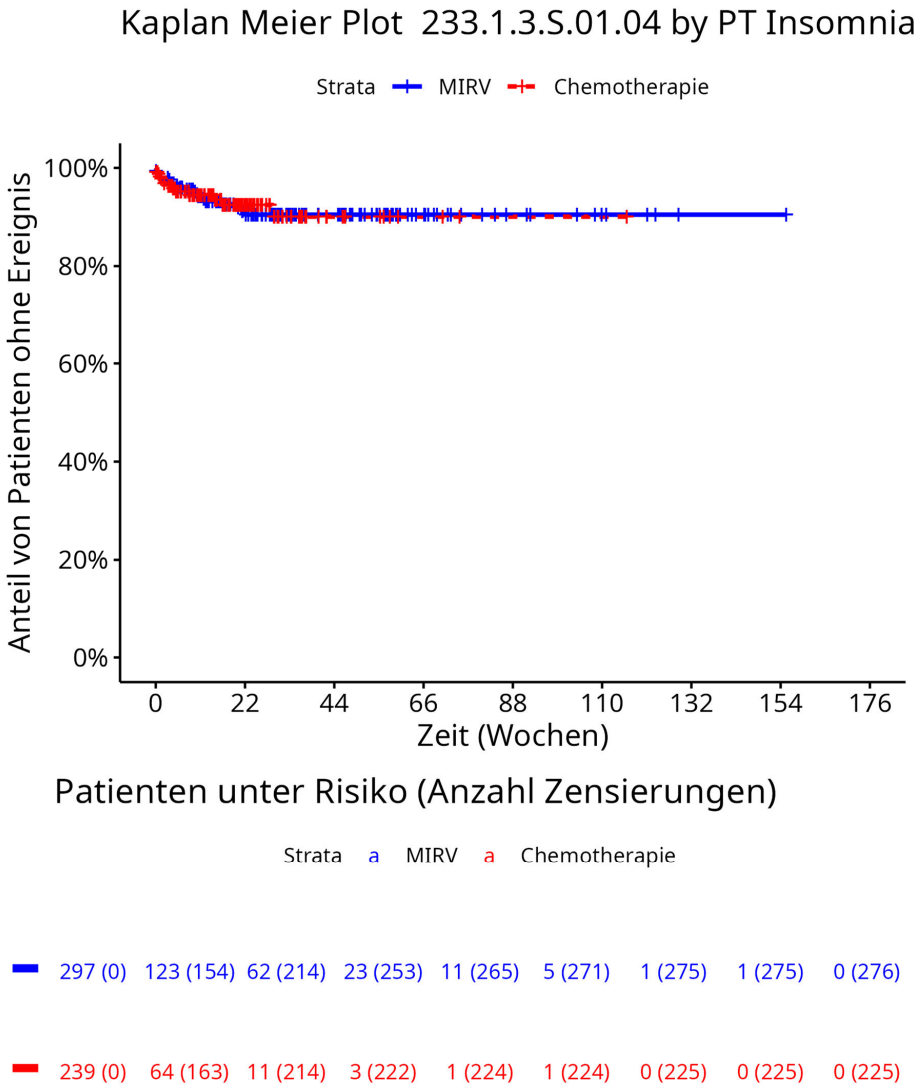
3.17. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



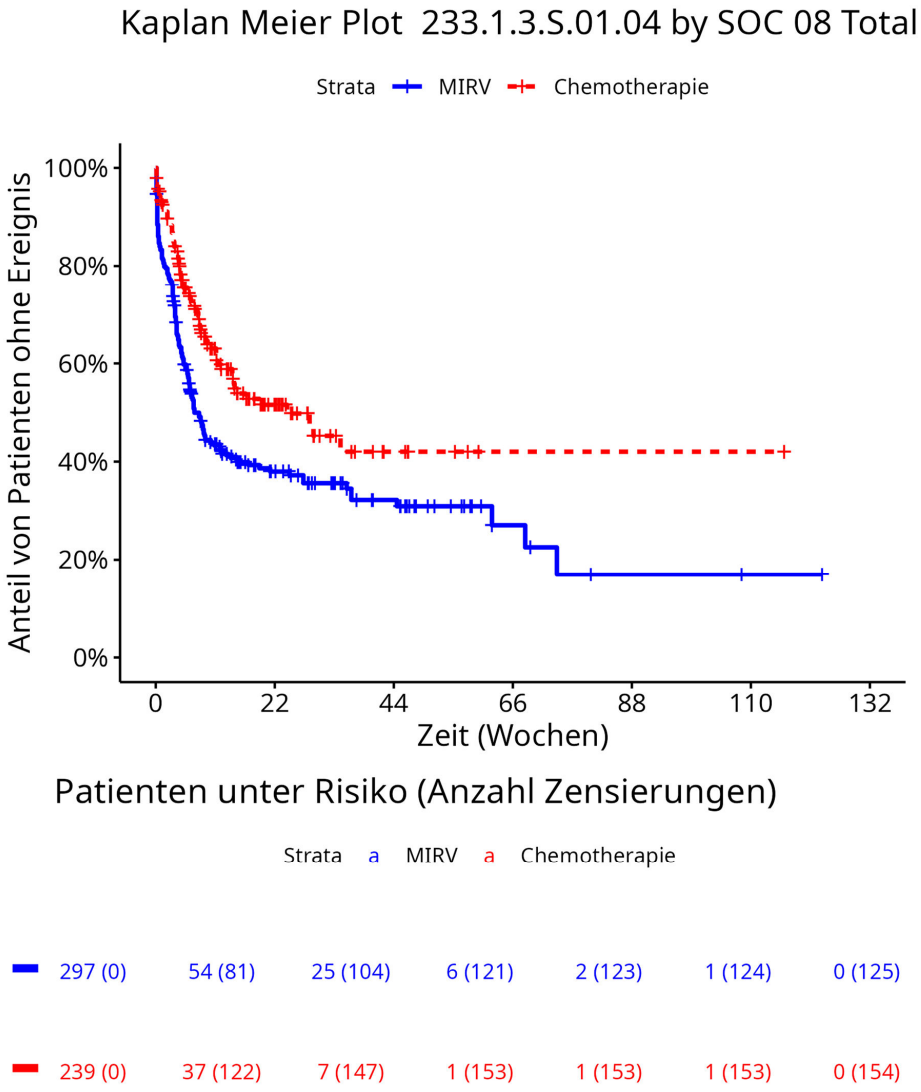
3.18. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Angst: Kaplan-Meier-Plot



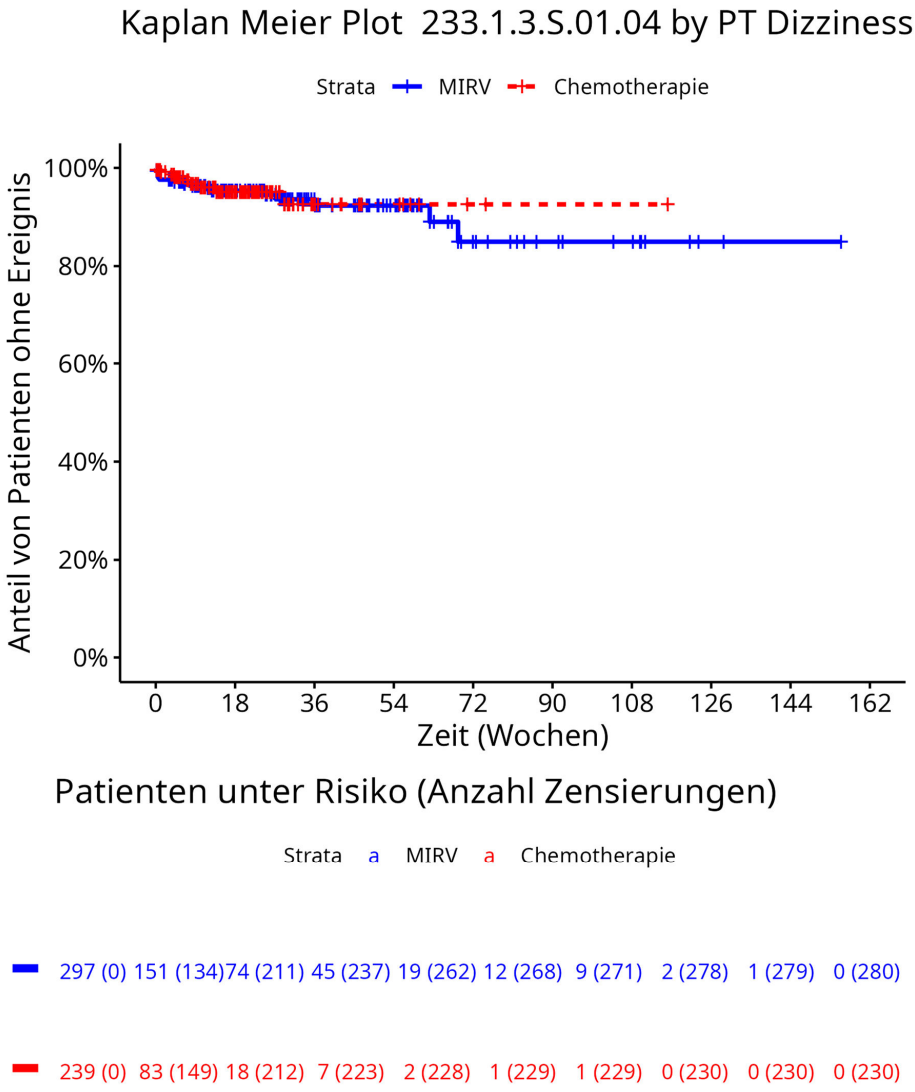
3.19. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit: Kaplan-Meier-Plot



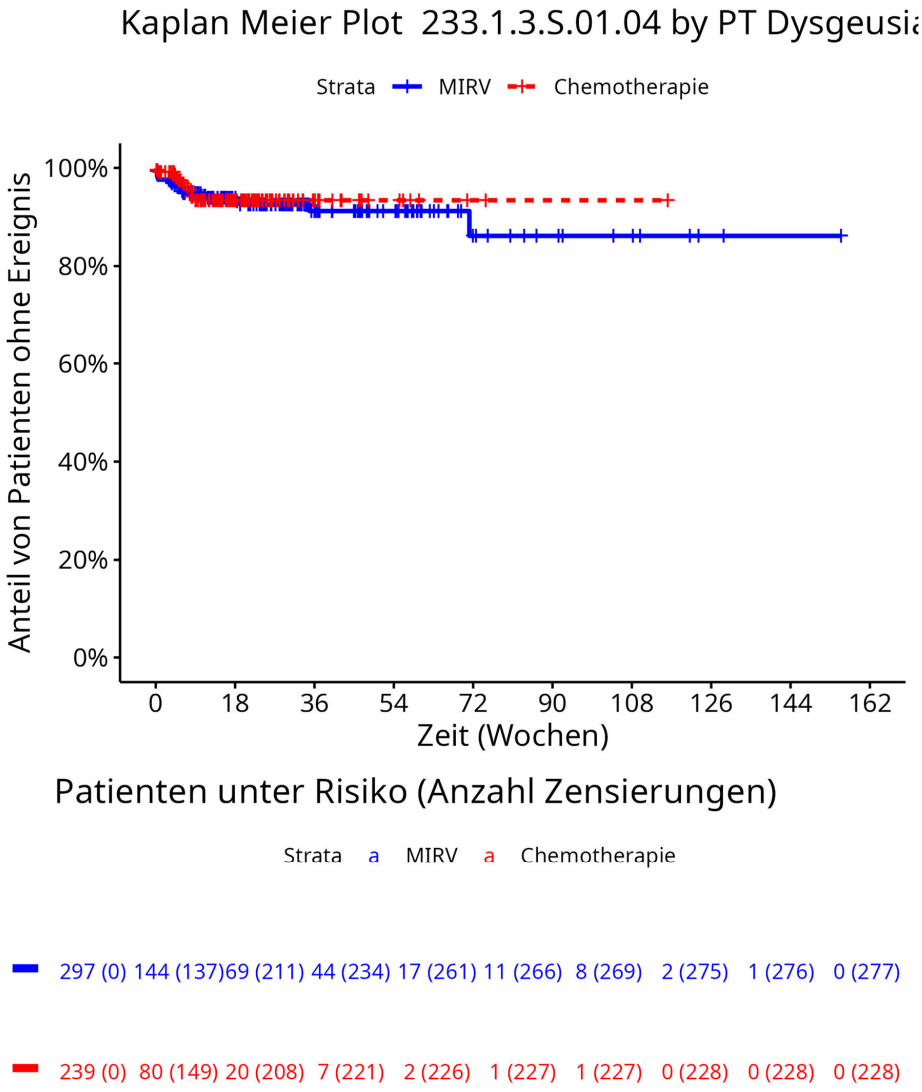
3.20. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



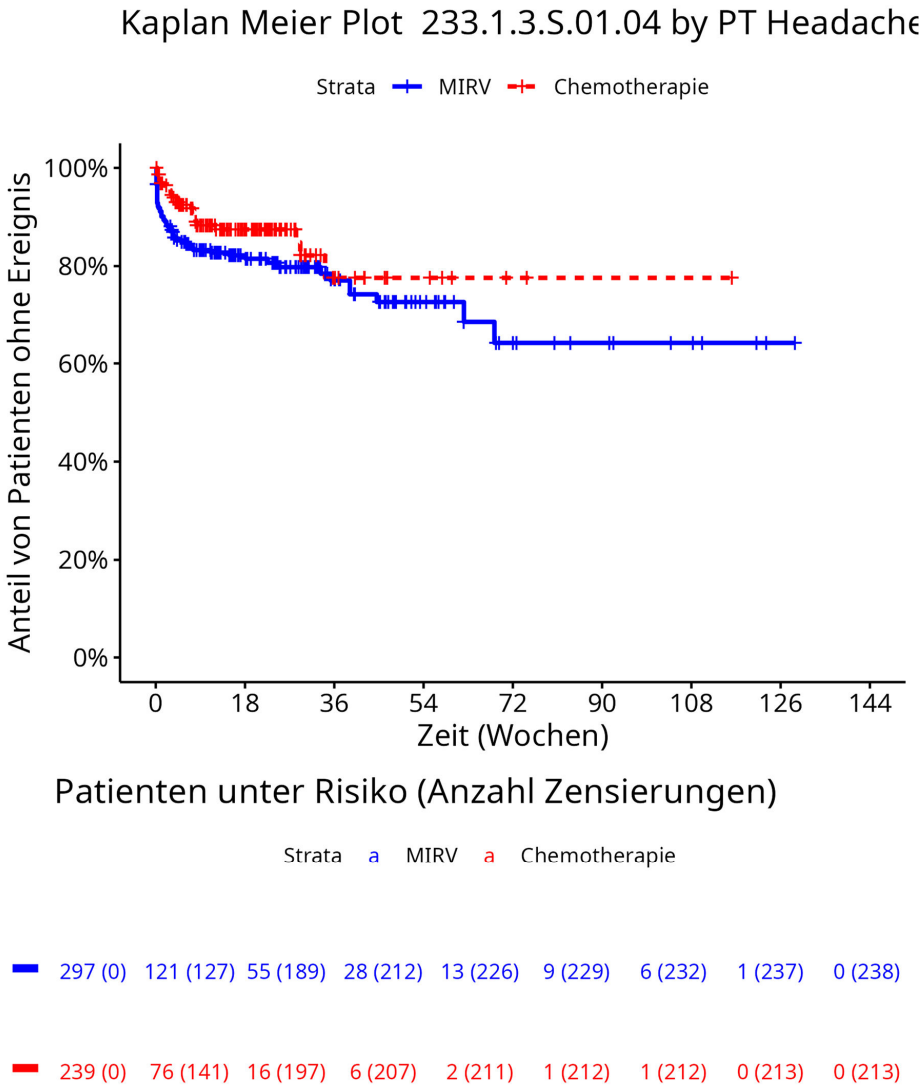
3.21. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl: Kaplan-Meier-Plot



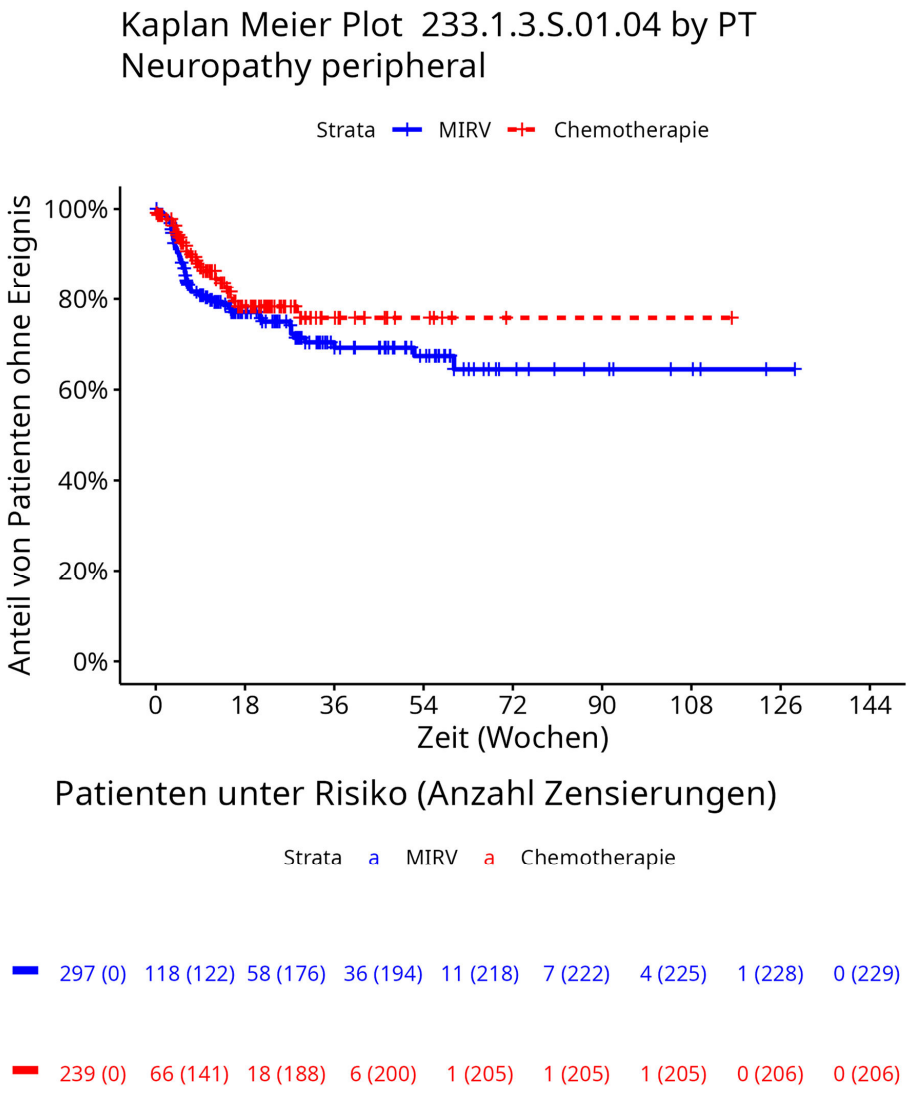
3.22. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Dysgeusie: Kaplan-Meier-Plot



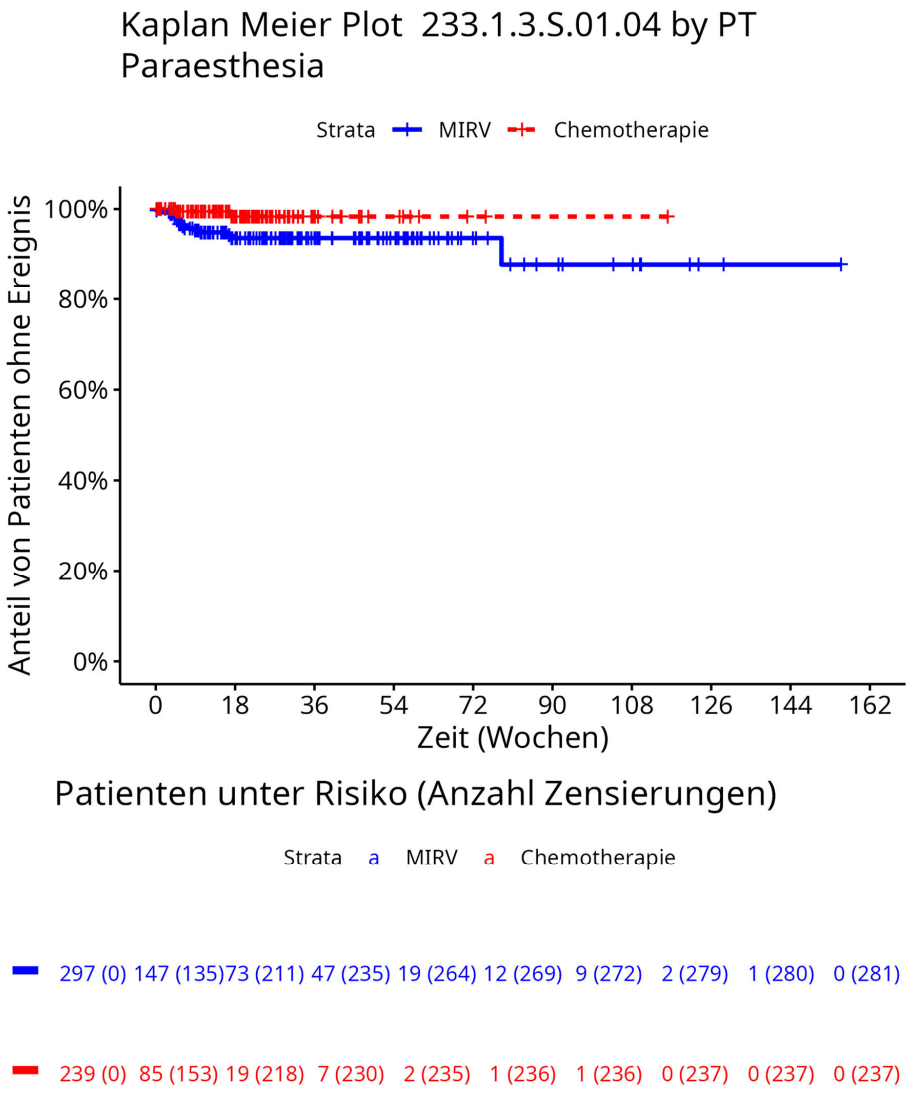
3.23. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen: Kaplan-Meier-Plot



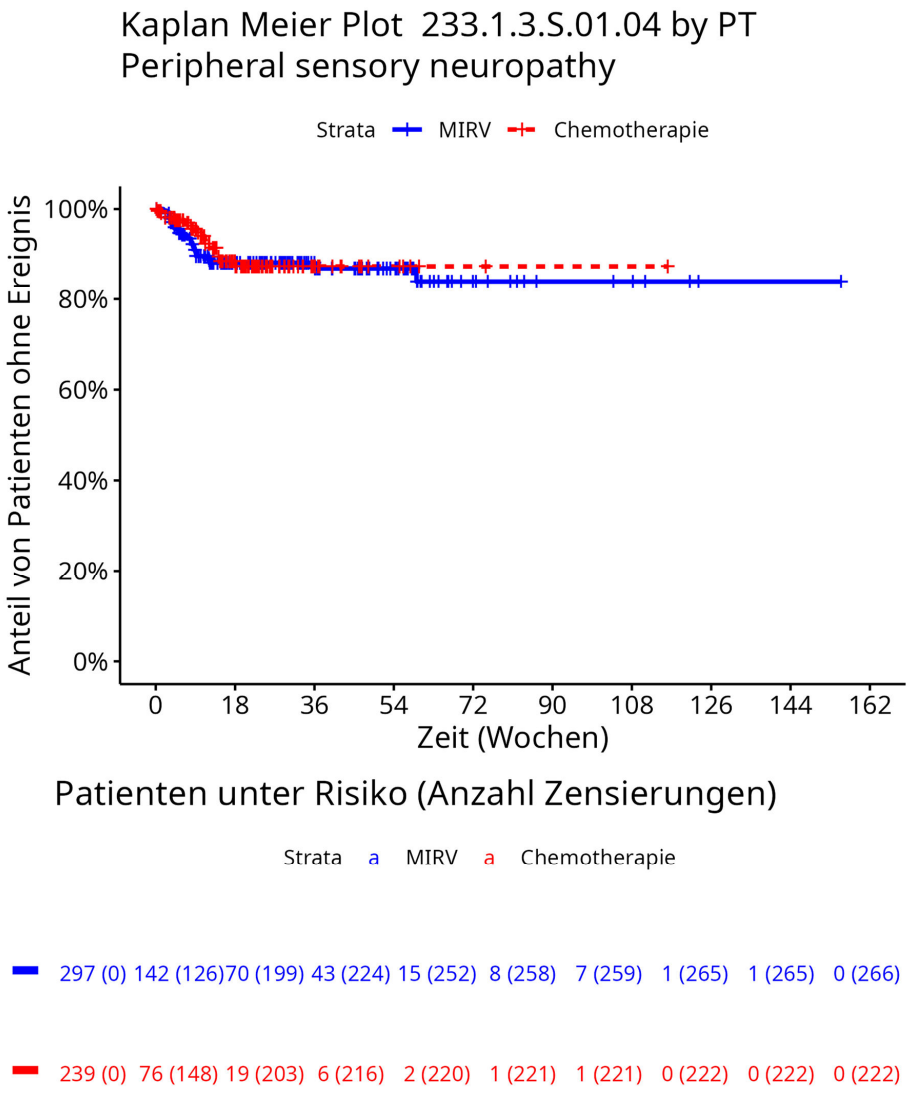
3.24. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Periphere Neuropathie: Kaplan-Meier-Plot



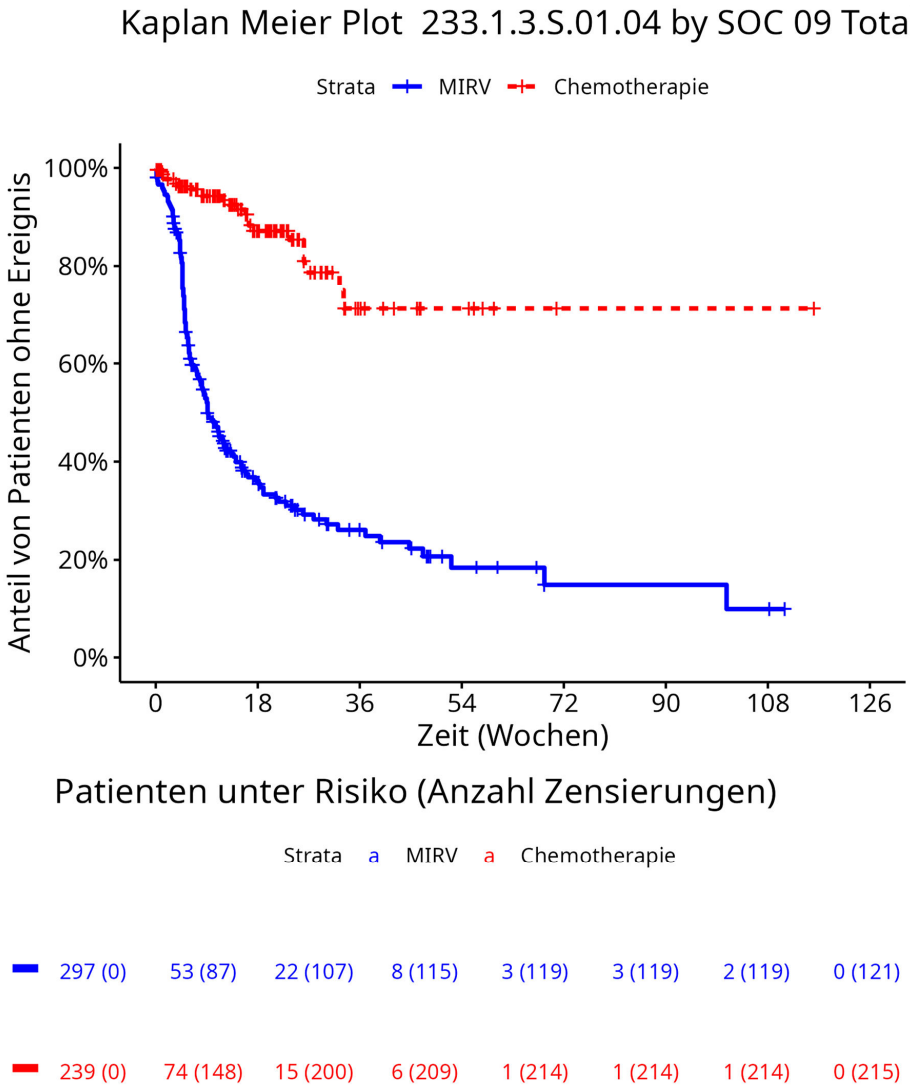
3.25. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie: Kaplan-Meier-Plot



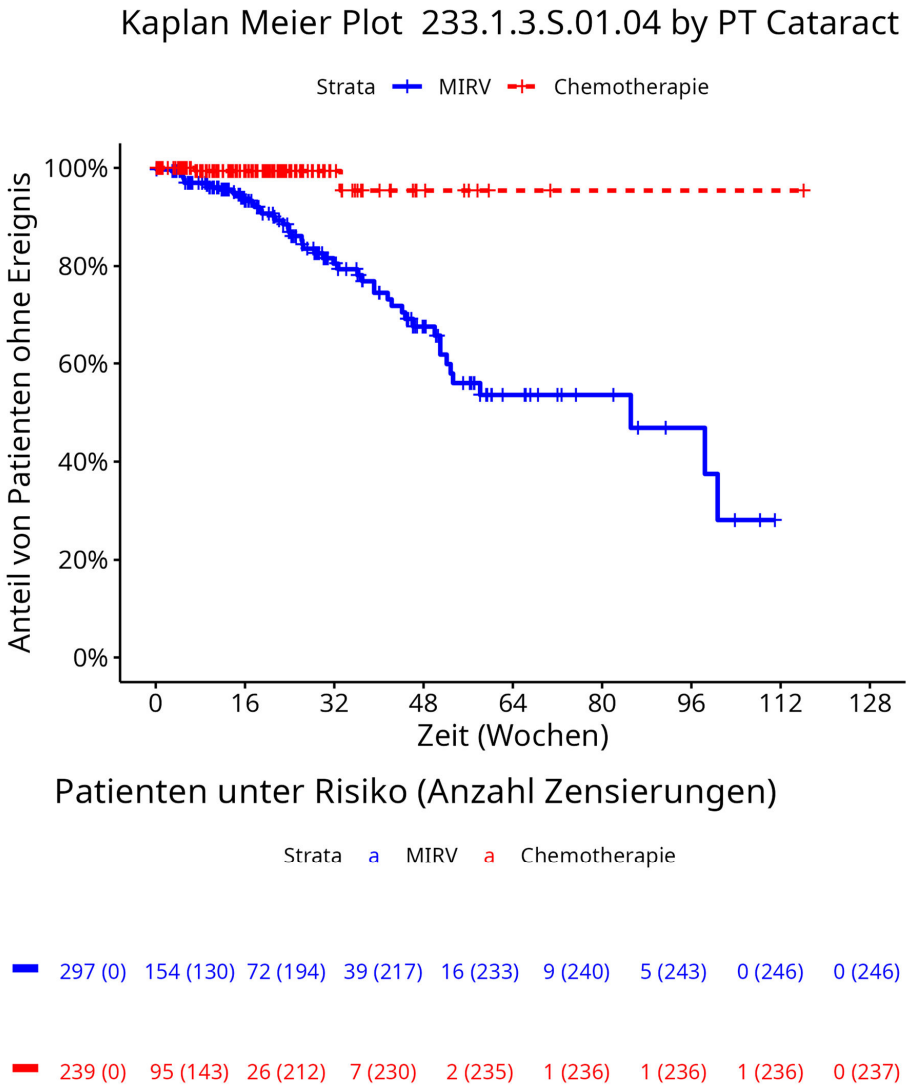
3.26. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Periphere sensorische Neuropathie: Kaplan-Meier-Plot



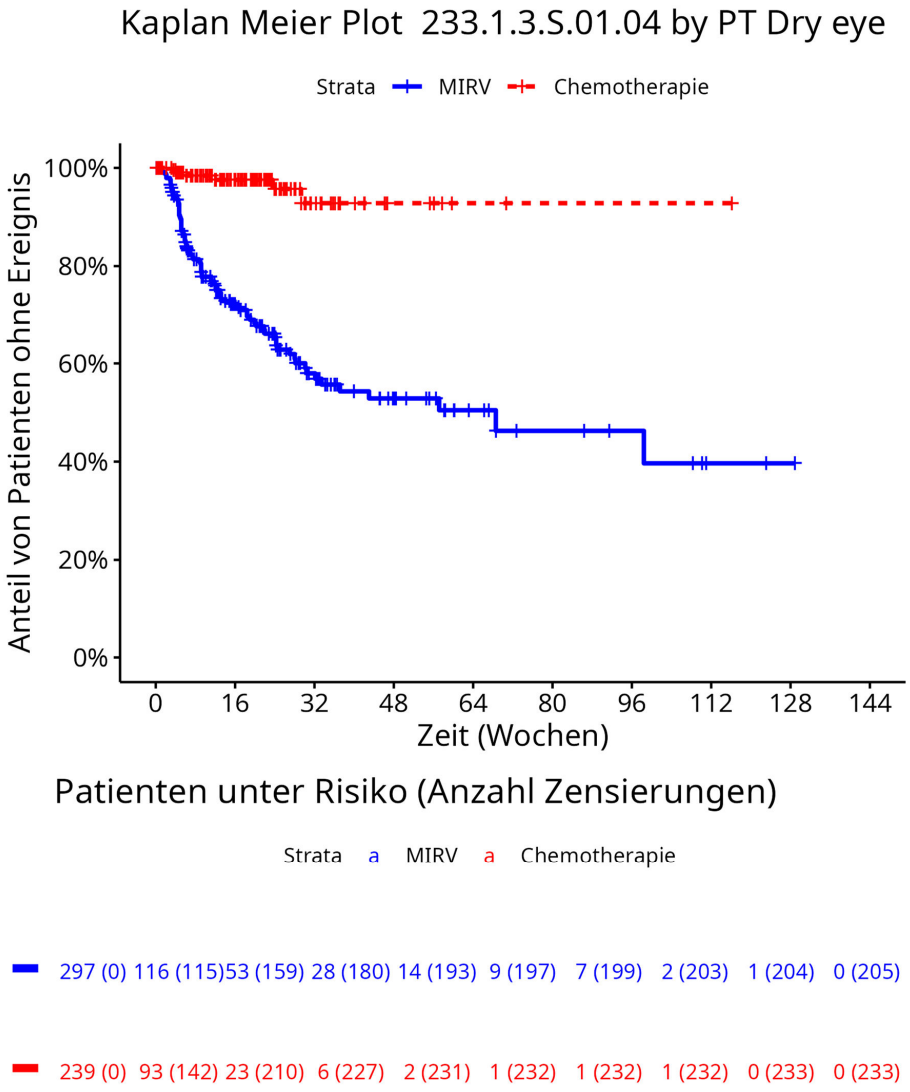
3.27. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



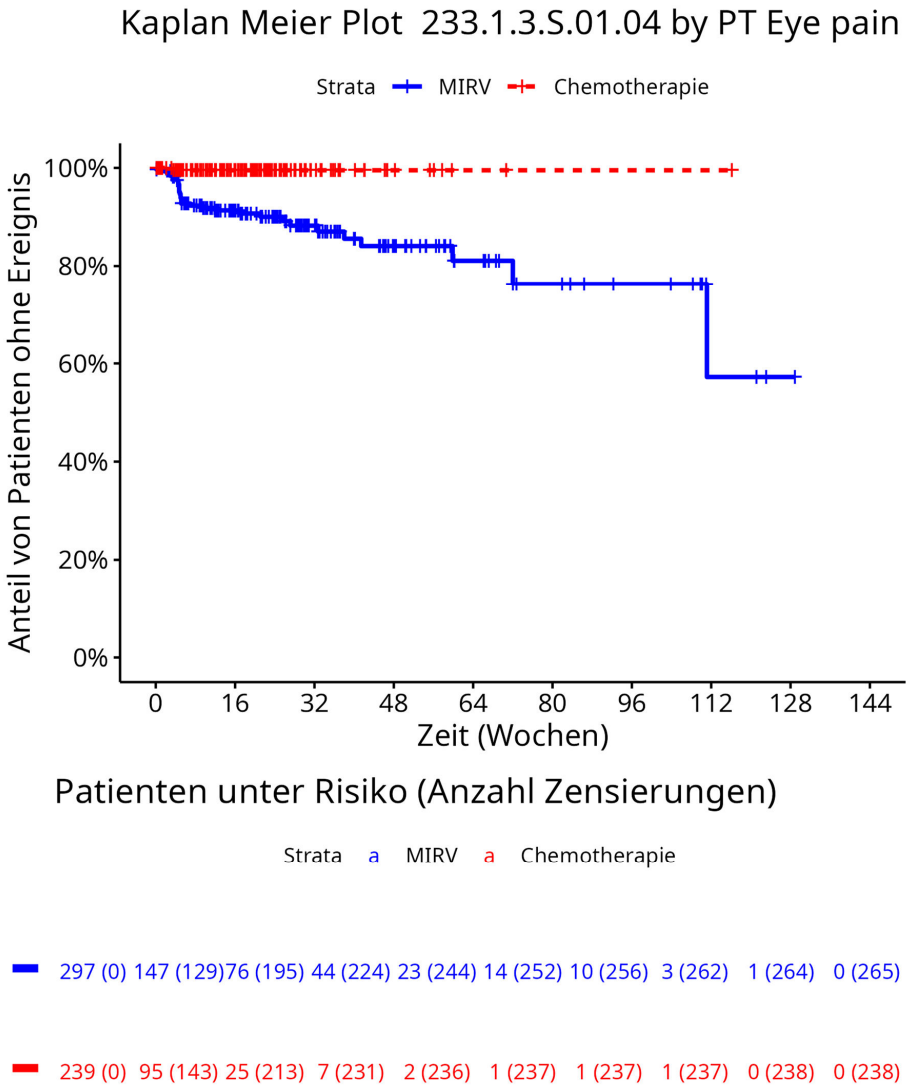
3.28. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot



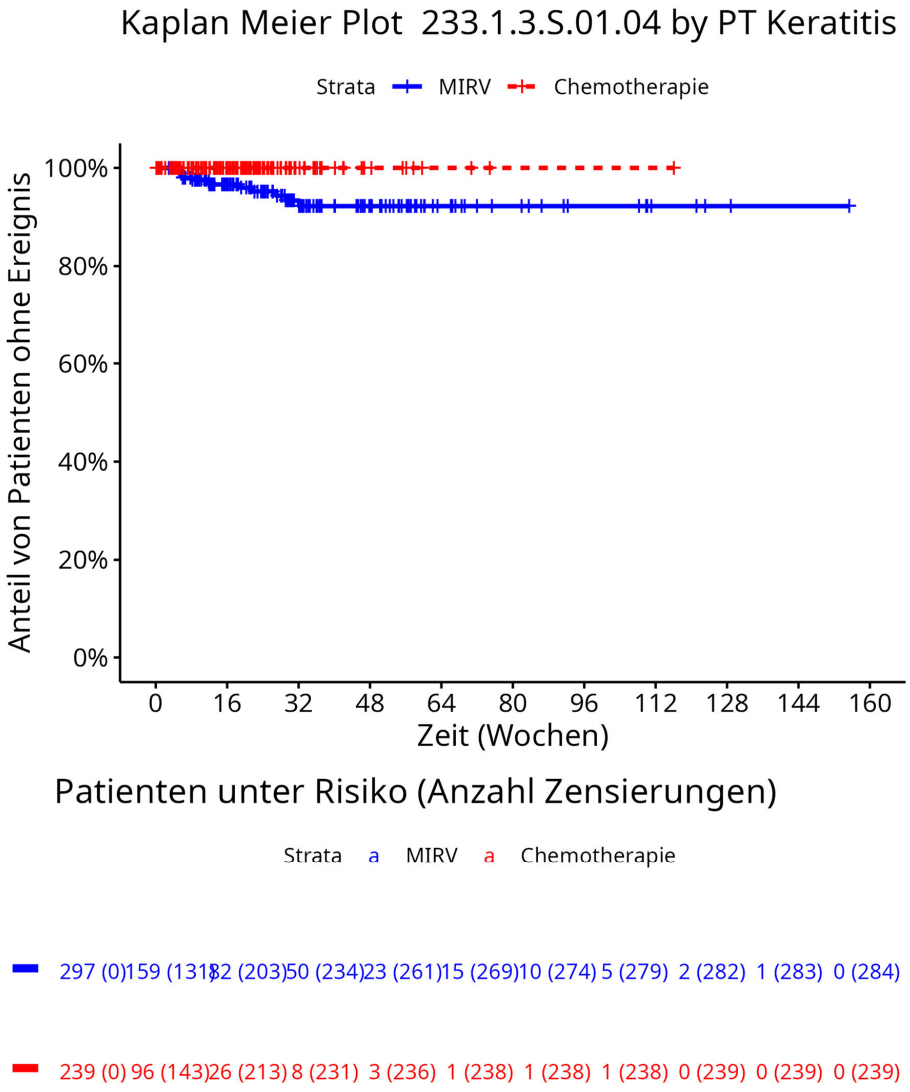
3.29. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Trockenes Auge: Kaplan-Meier-Plot



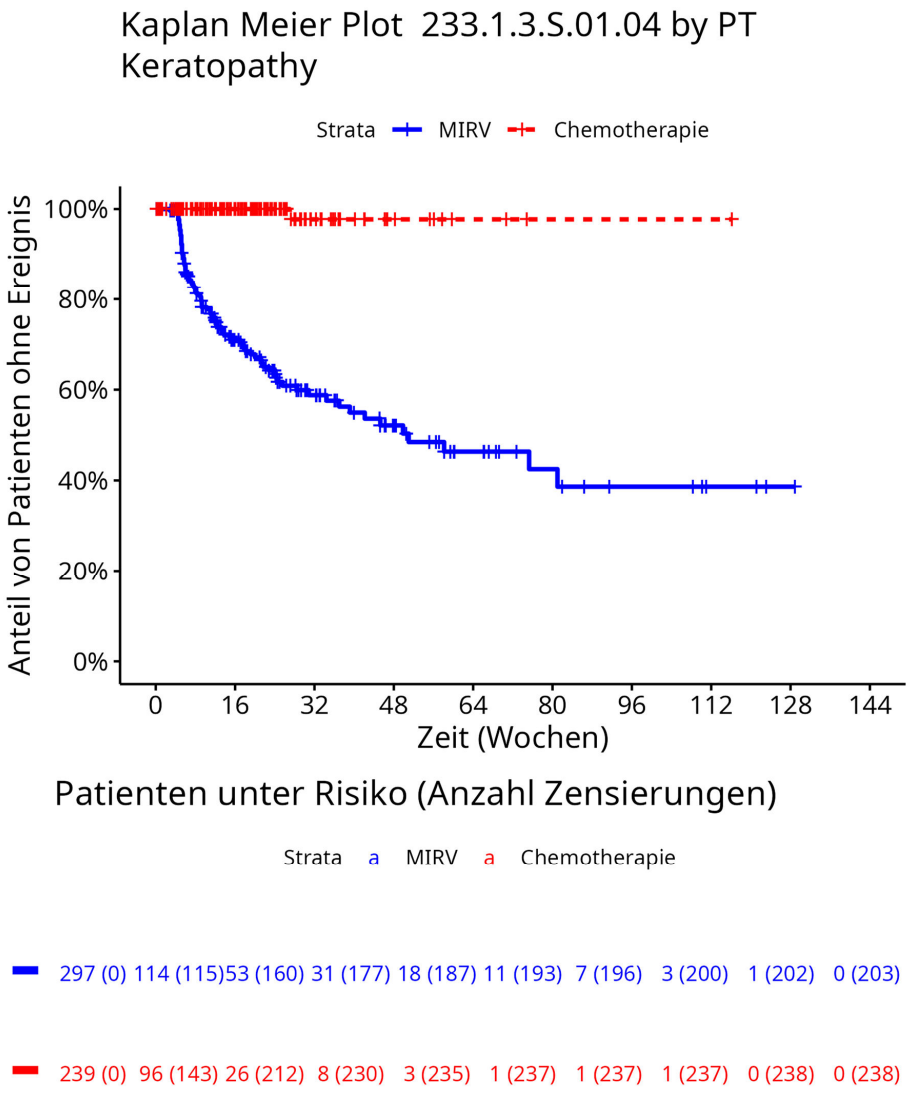
3.30. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Augenschmerzen: Kaplan-Meier-Plot



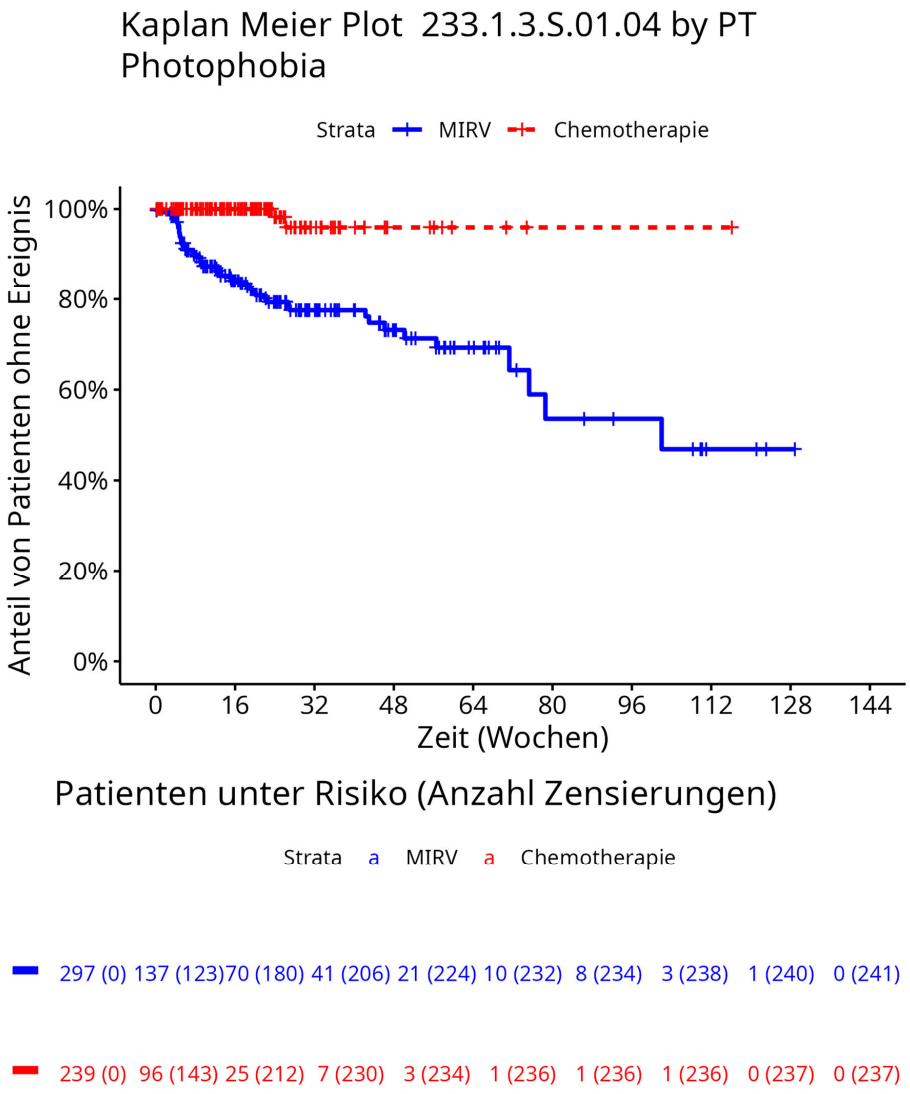
3.31. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratitis: Kaplan-Meier-Plot



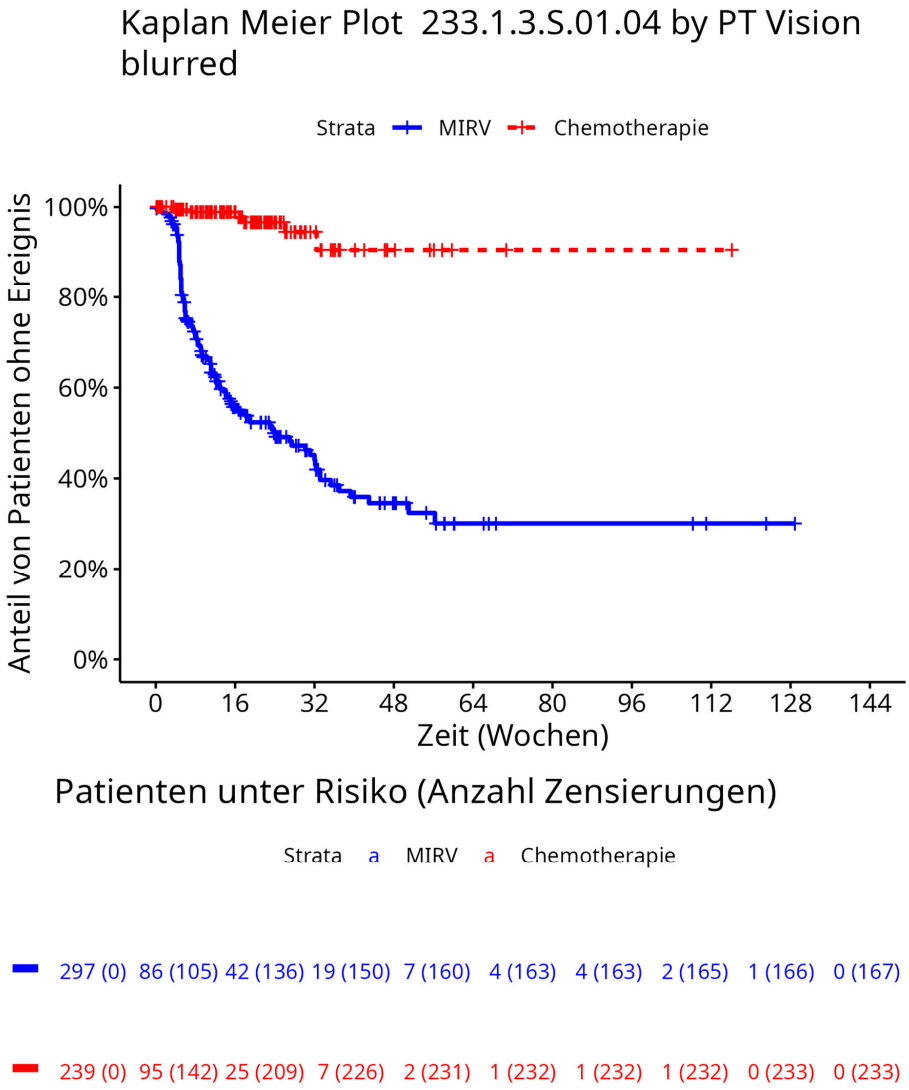
3.32. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratopathie: Kaplan-Meier-Plot



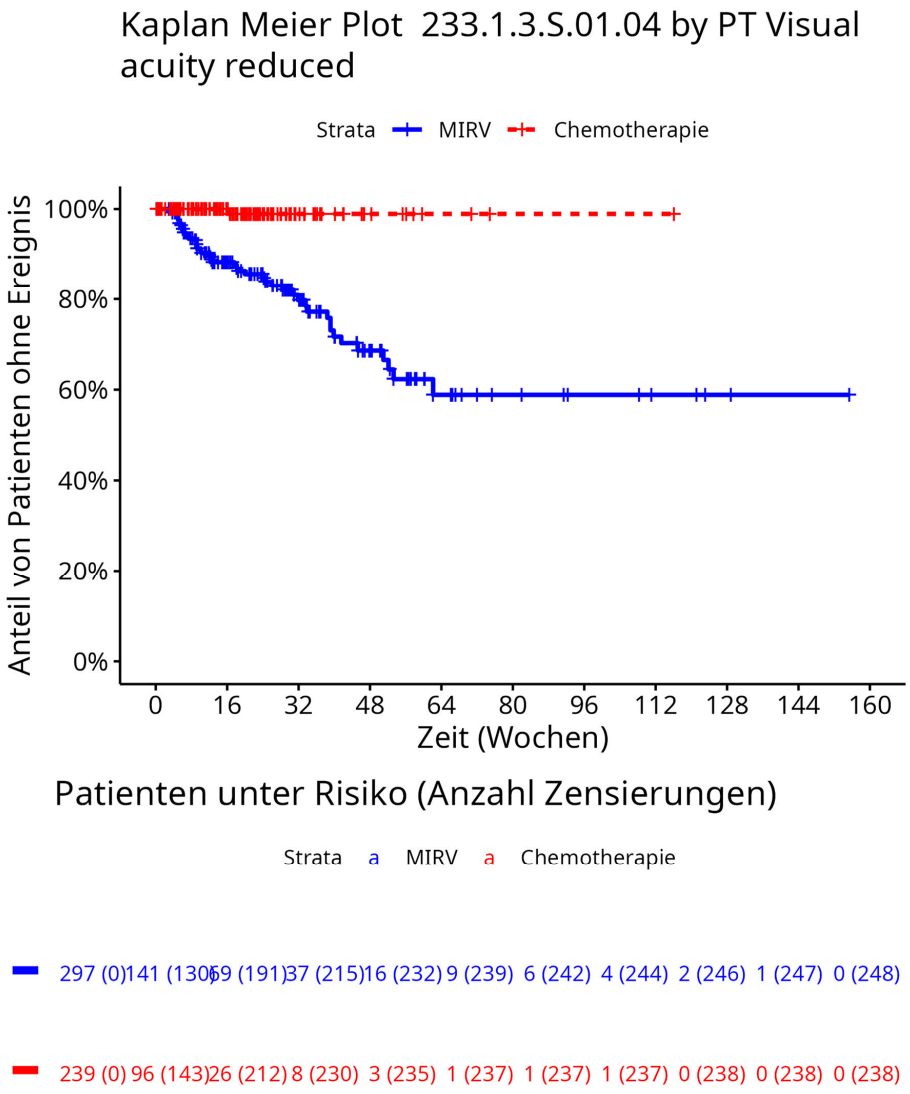
3.33. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Photophobie: Kaplan-Meier-Plot



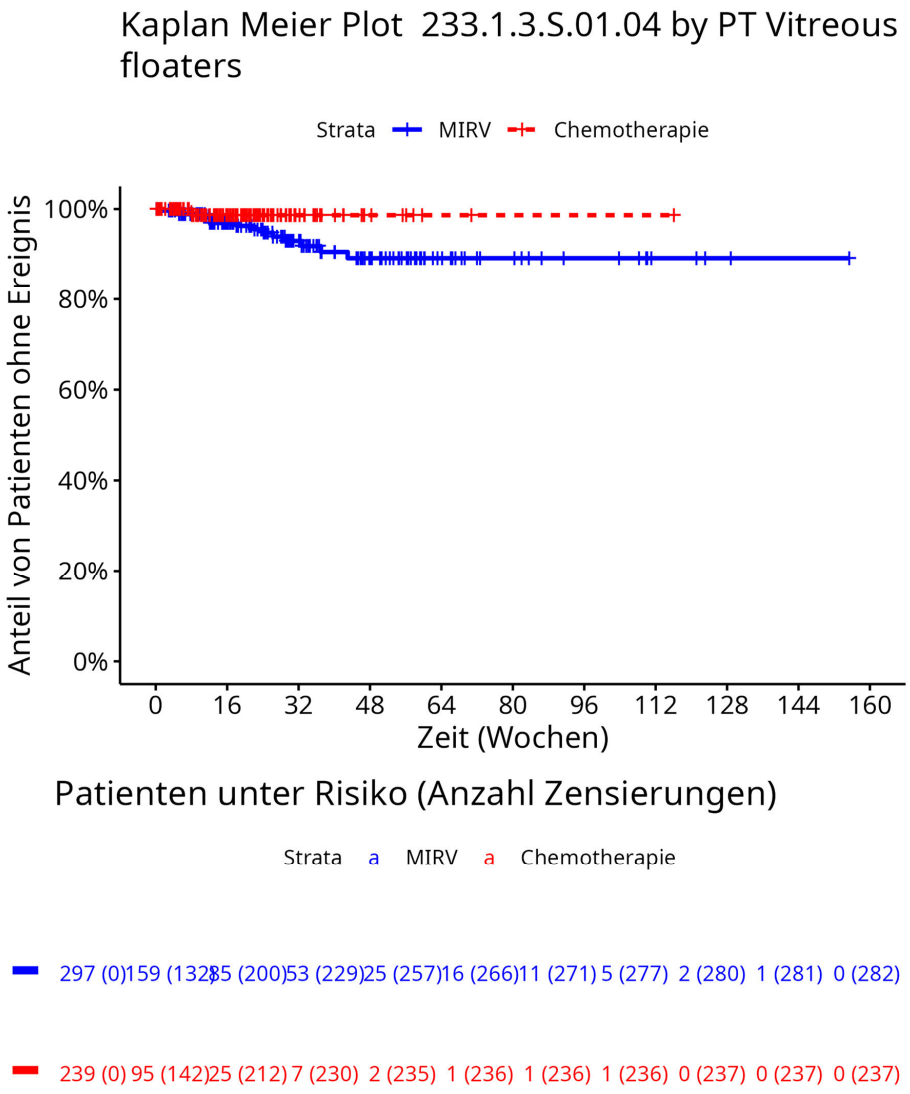
3.34. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen: Kaplan-Meier-Plot



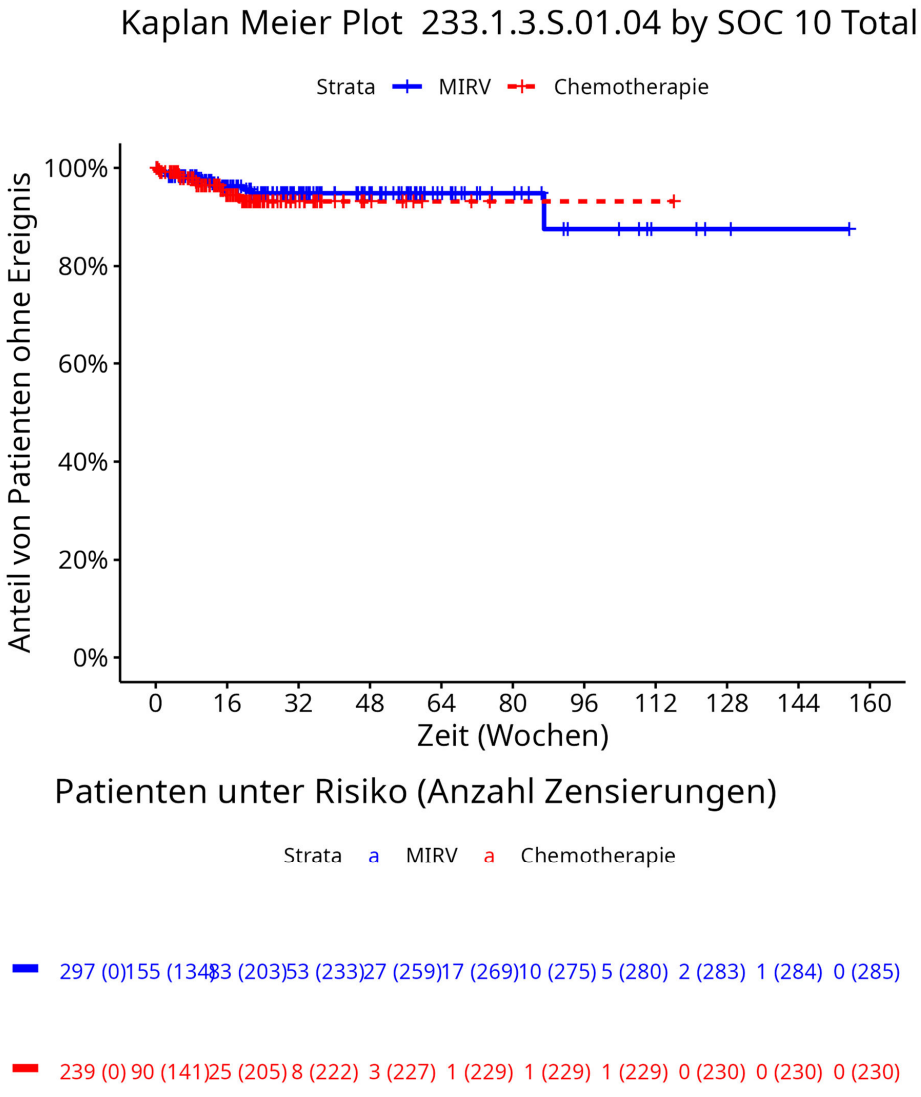
3.35. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert: Kaplan-Meier-Plot



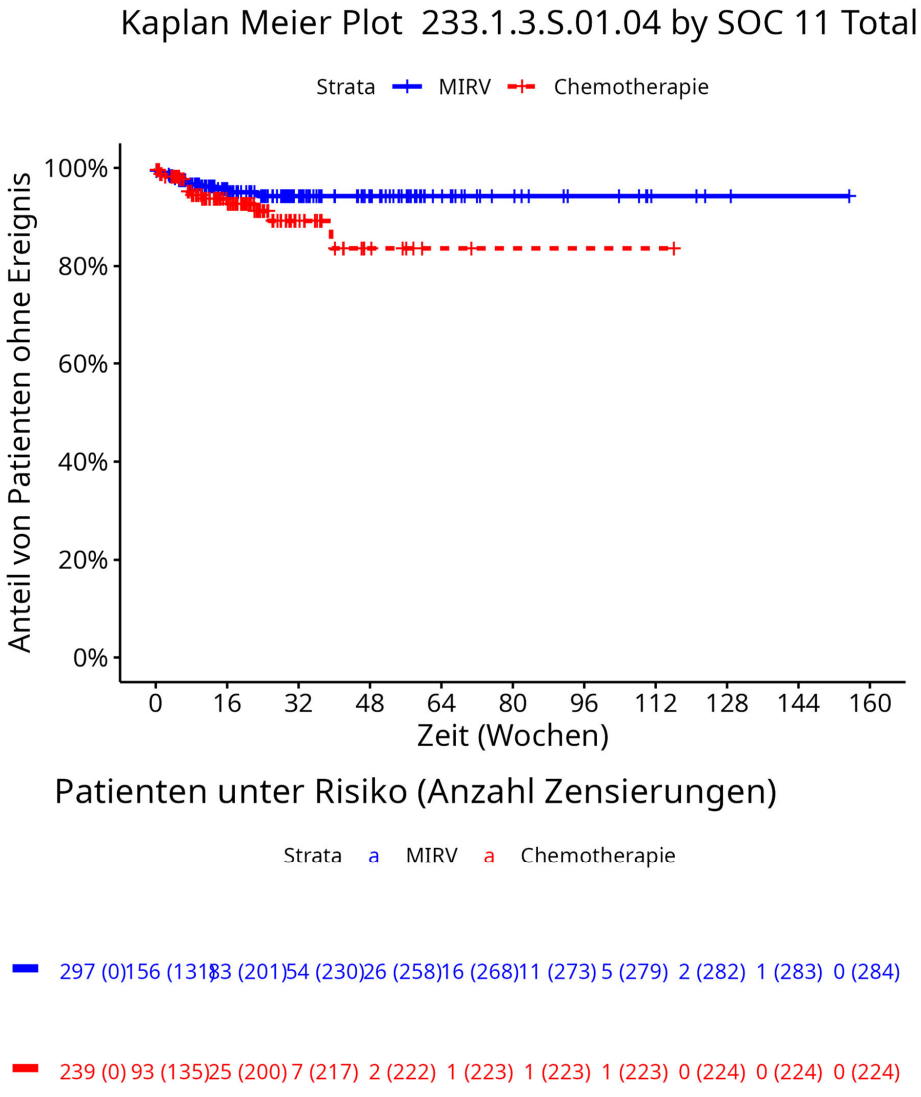
3.36. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Mouches volantes: Kaplan-Meier-Plot



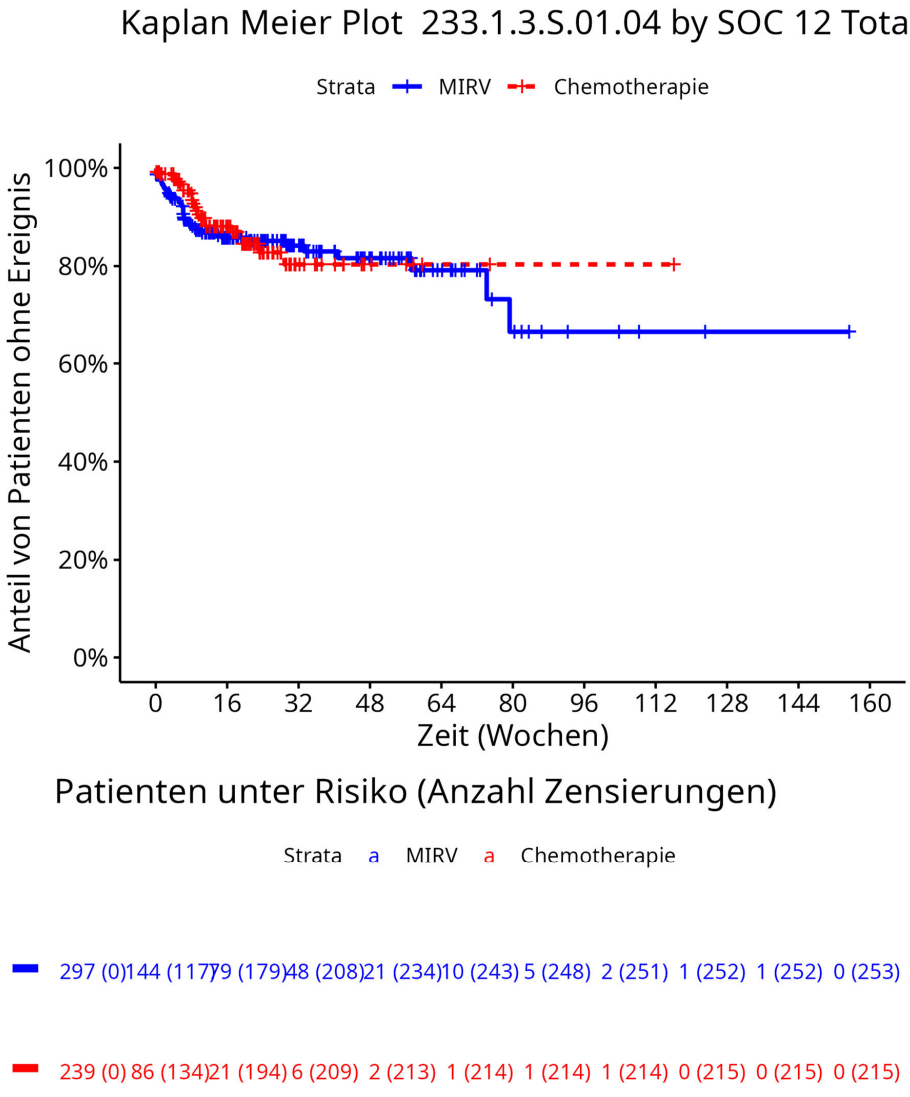
3.37. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



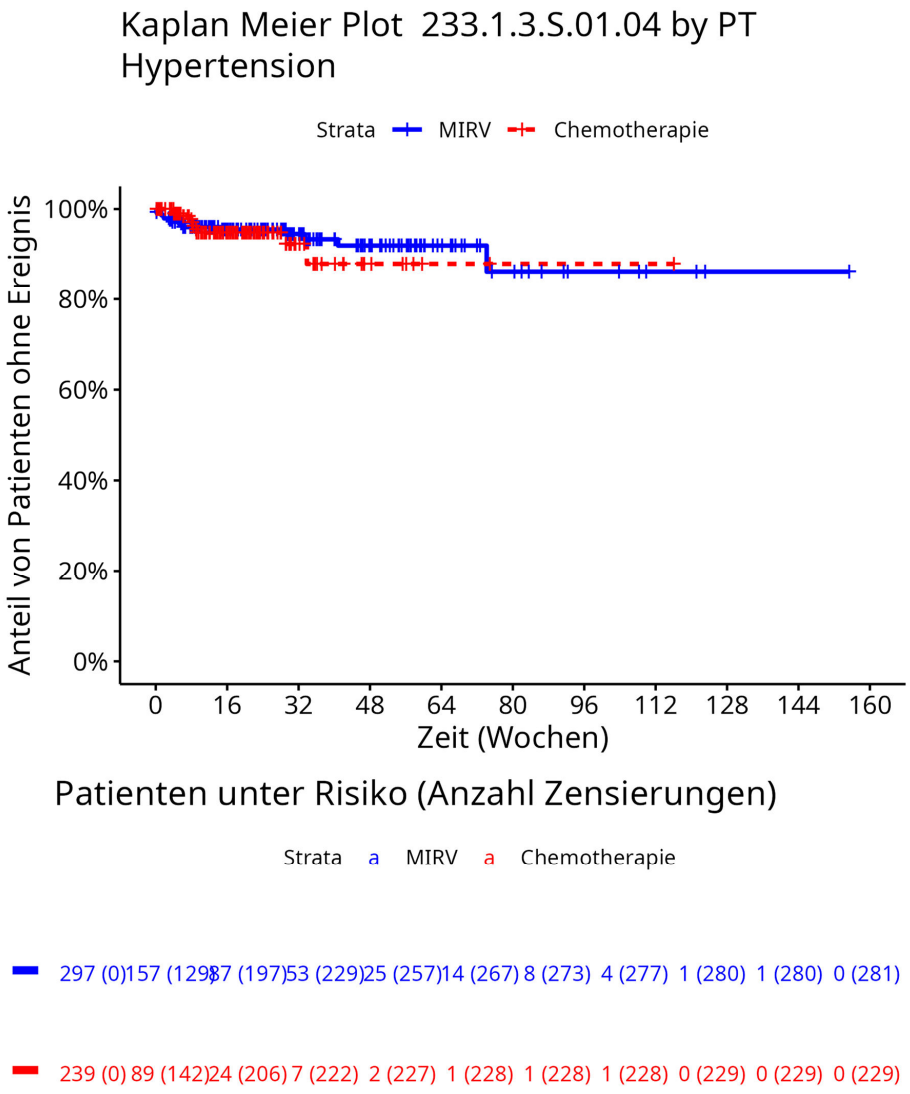
3.38. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Herzerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



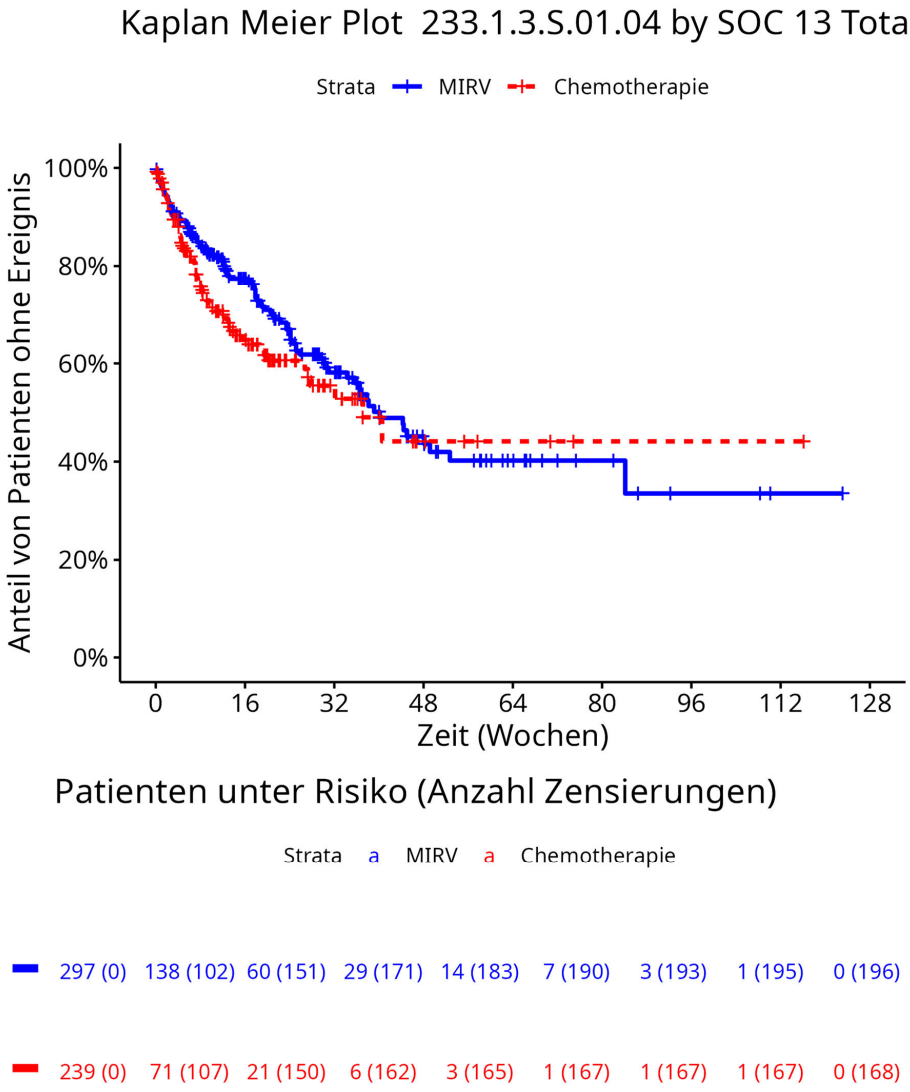
3.39. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Gefäßerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



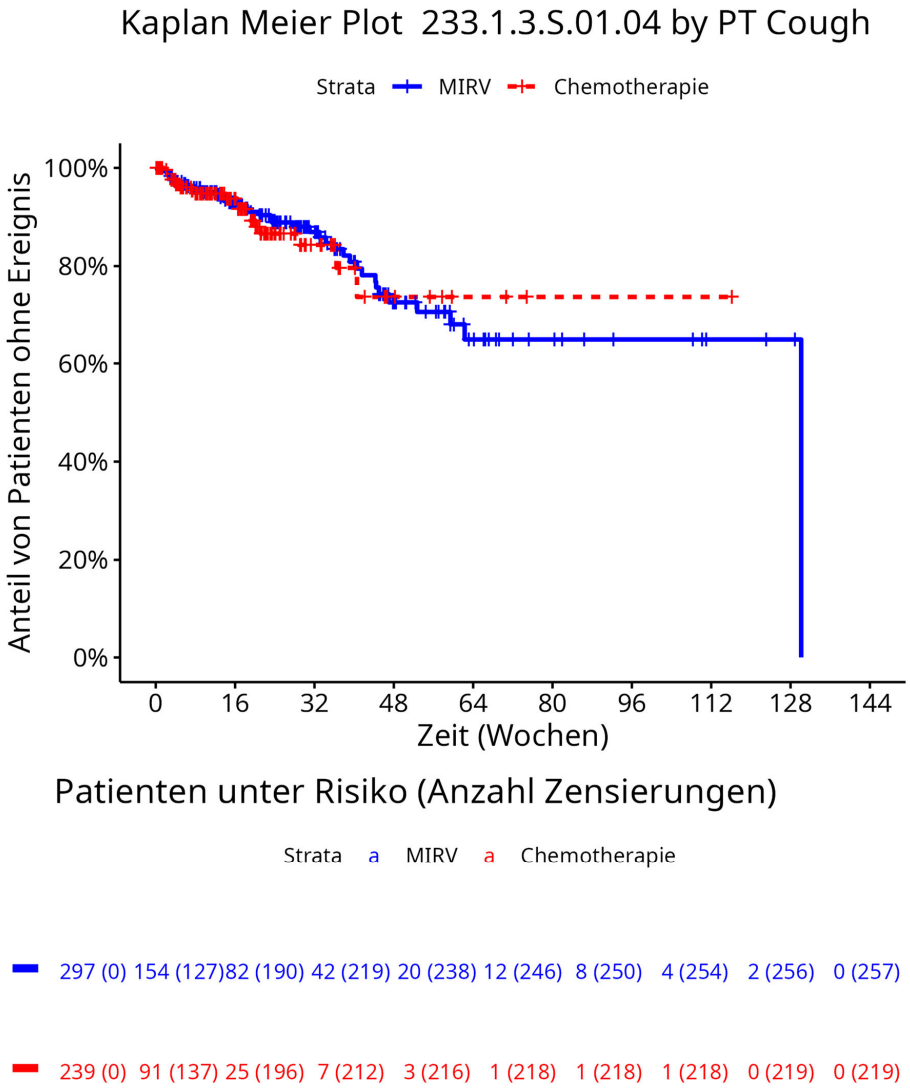
3.40. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Gefäßerkrankungen: Hypertonie: Kaplan-Meier-Plot



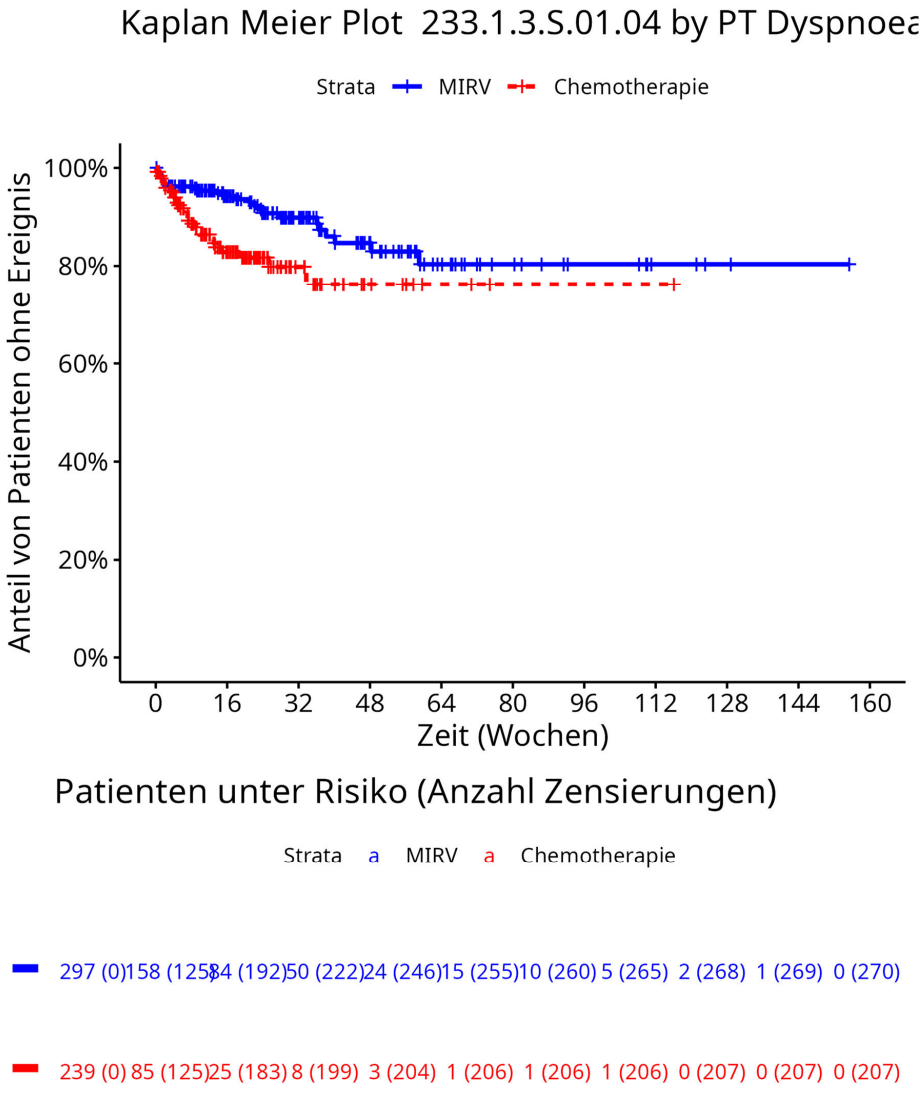
3.41. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



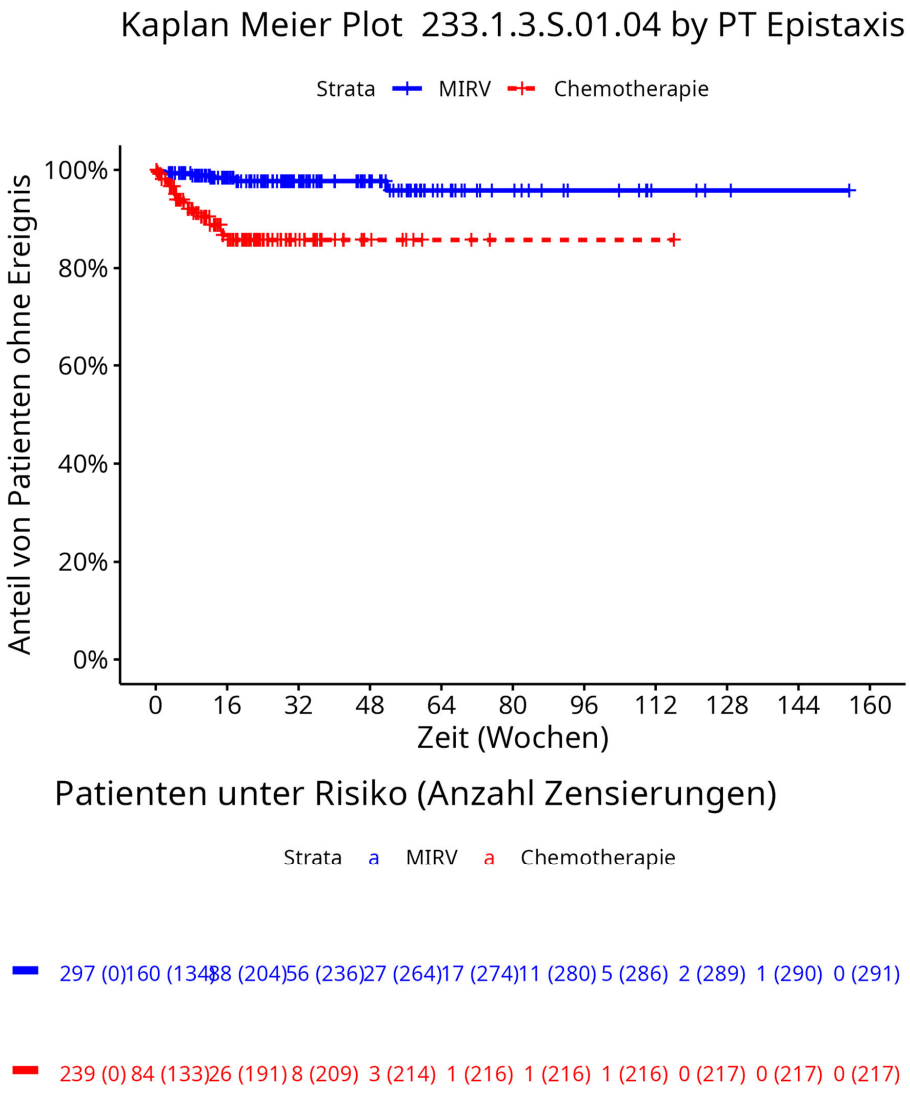
3.42. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Husten: Kaplan-Meier-Plot



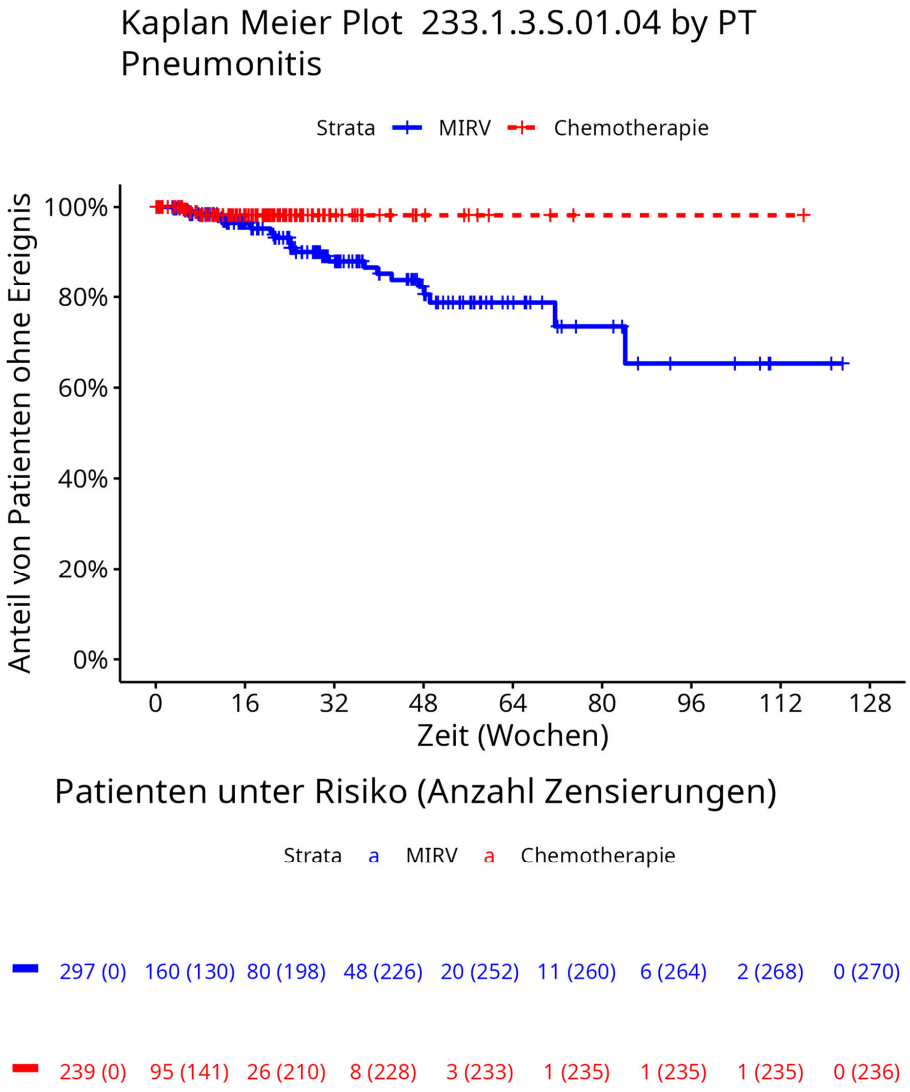
3.43. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe: Kaplan-Meier-Plot



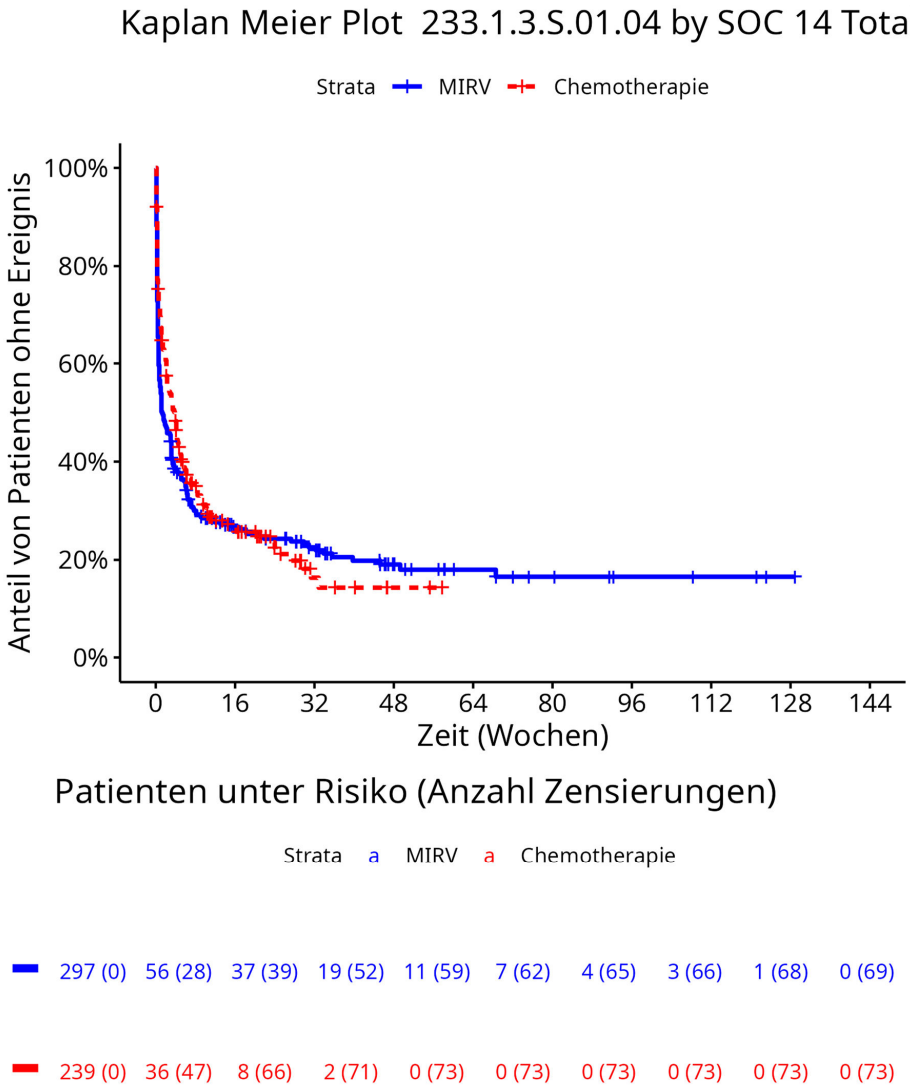
3.44. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis: Kaplan-Meier-Plot



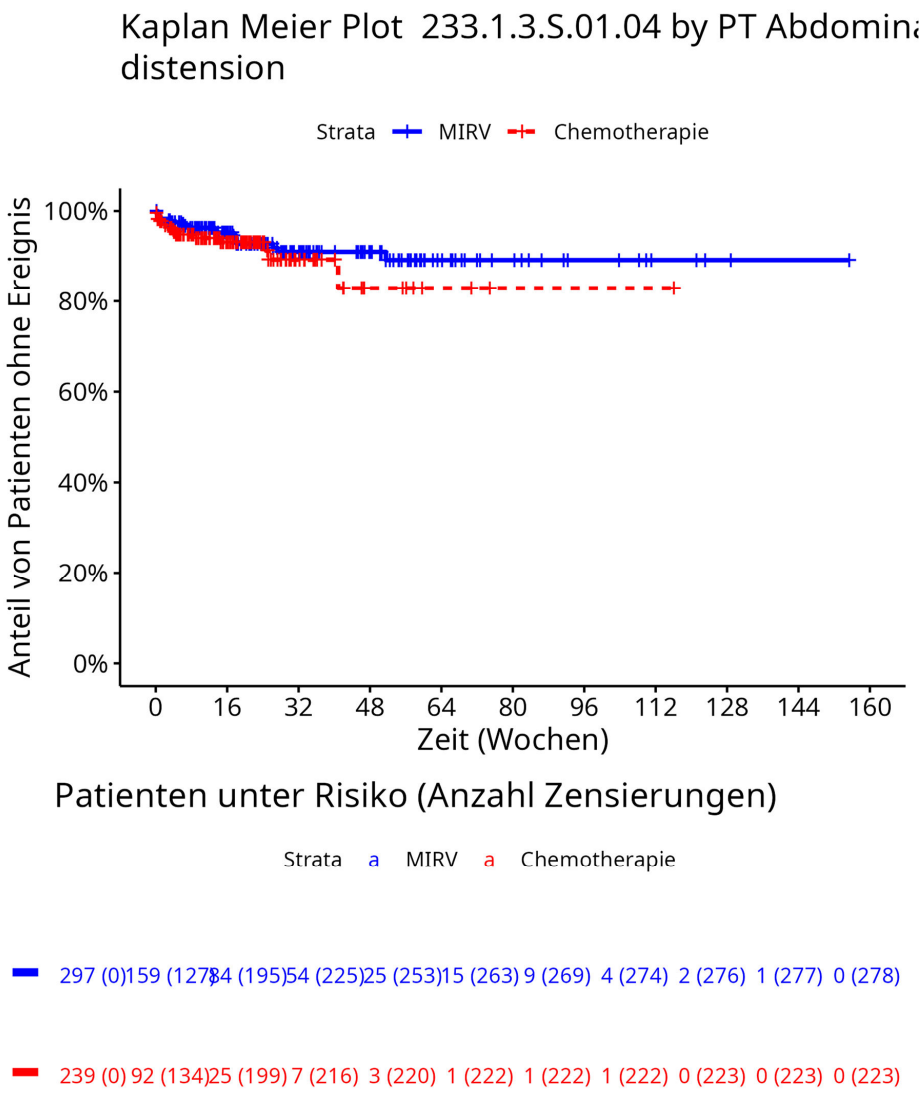
3.45. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis: Kaplan-Meier-Plot



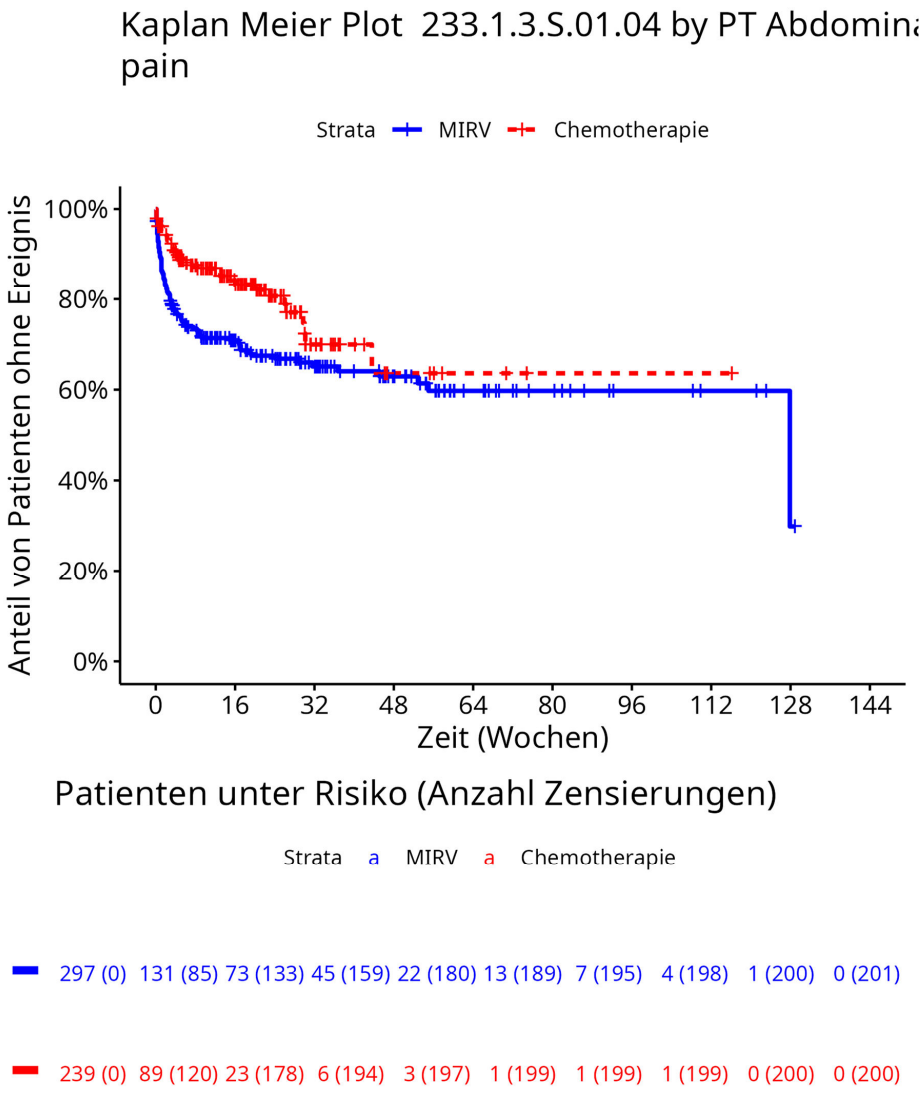
3.46. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



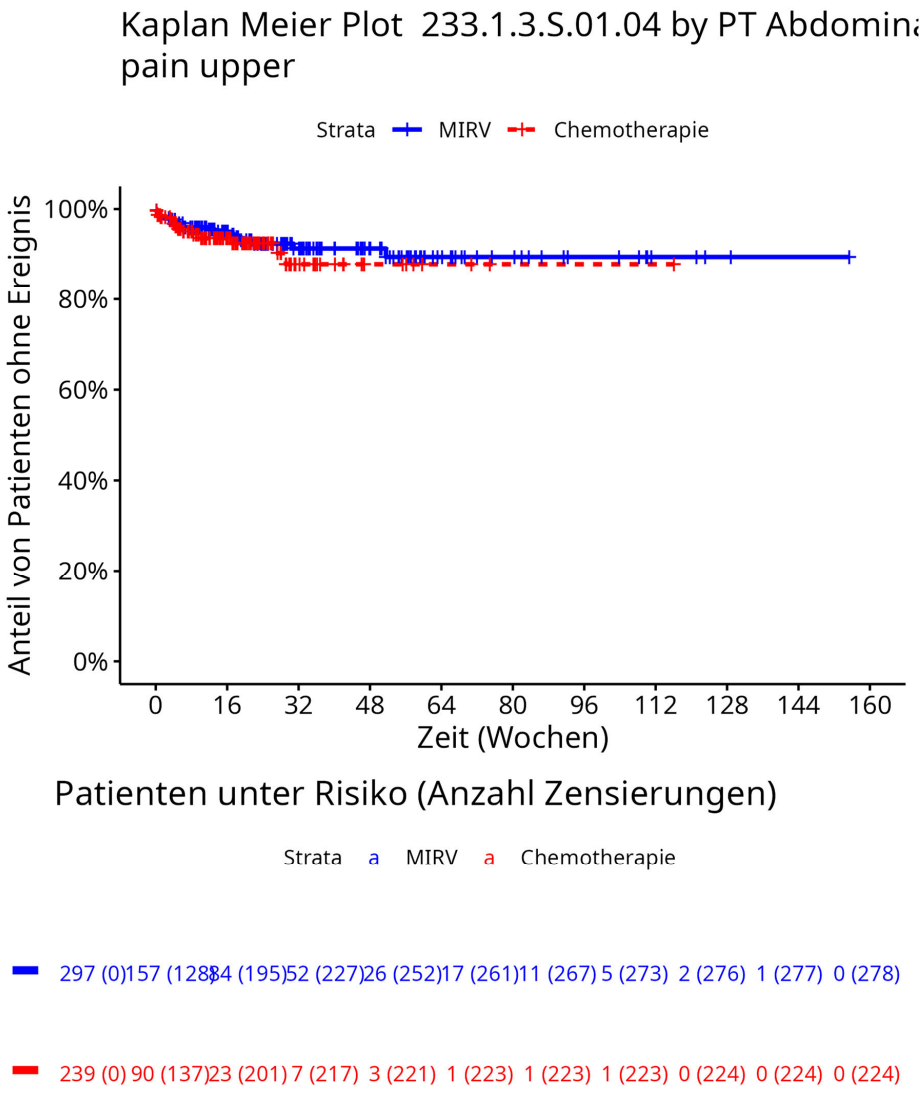
3.47. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bauch aufgetrieben: Kaplan-Meier-Plot



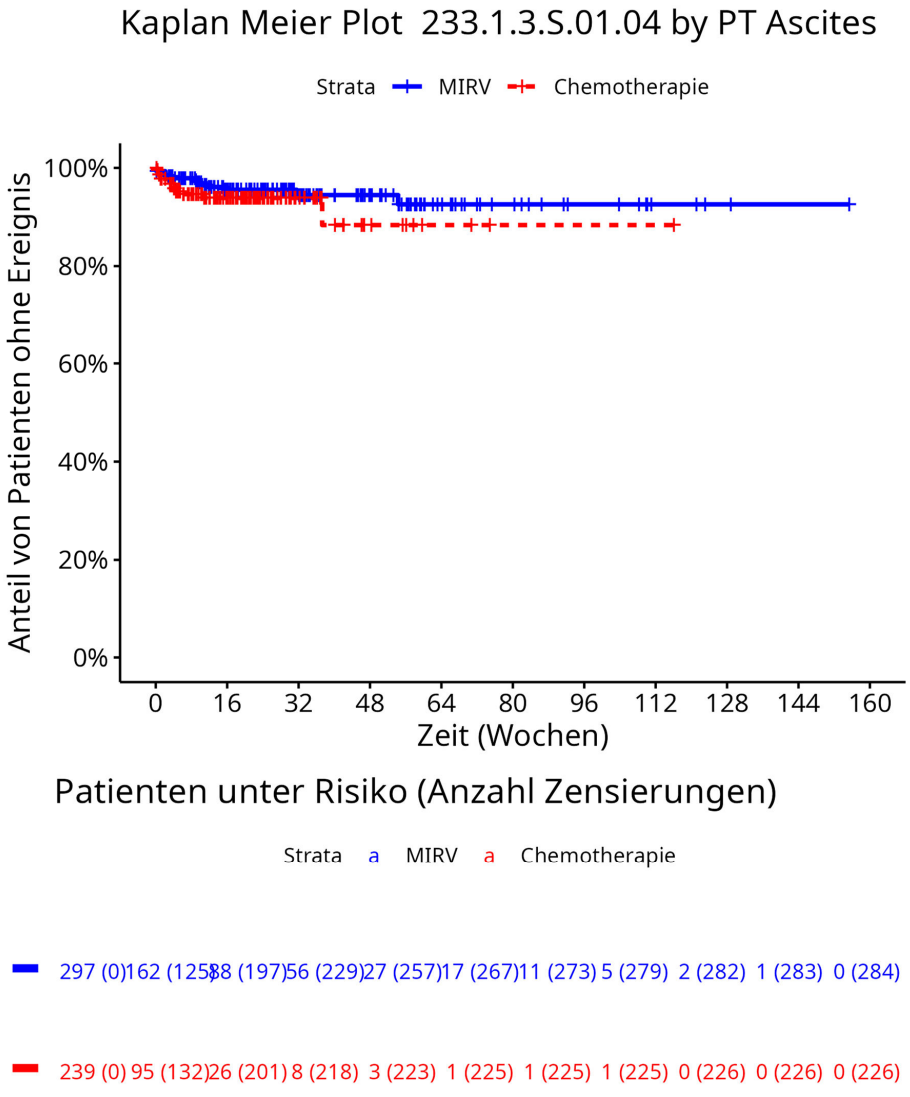
3.48. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz: Kaplan-Meier-Plot



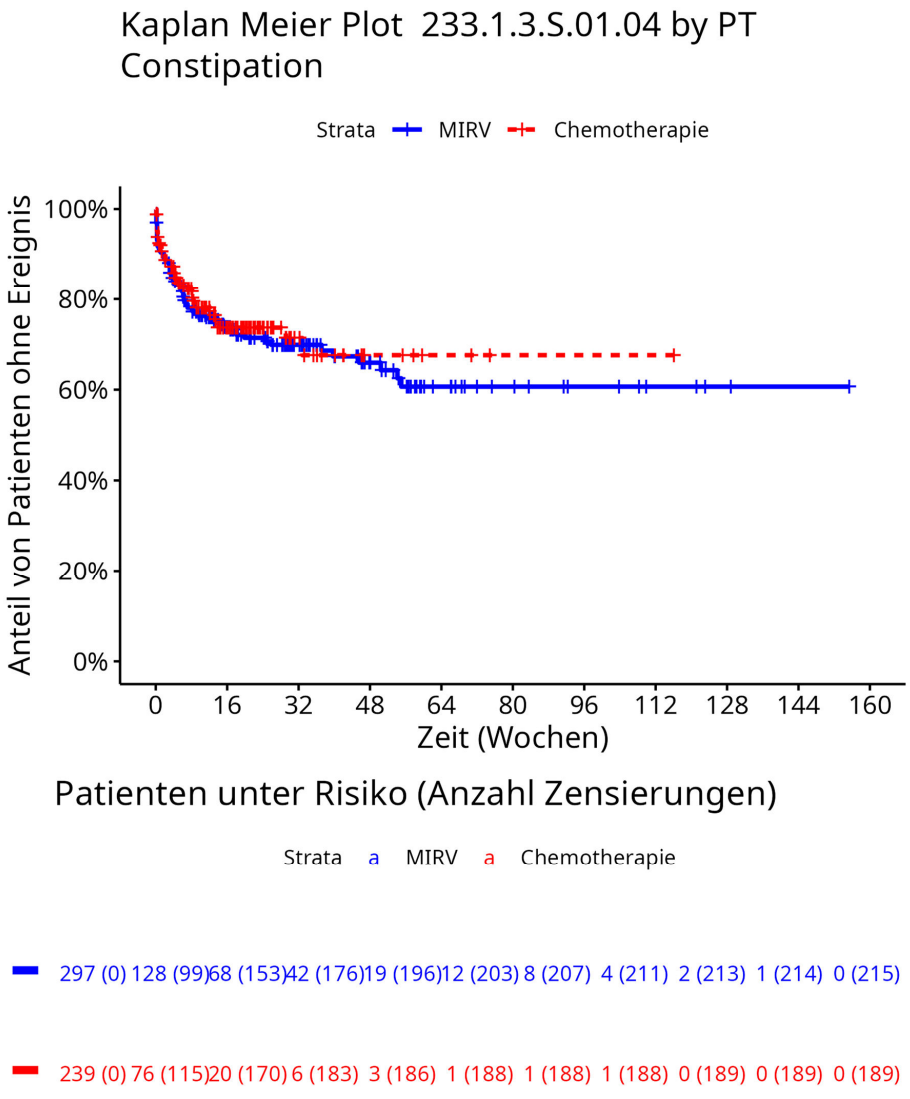
3.49. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Schmerzen Oberbauch: Kaplan-Meier-Plot



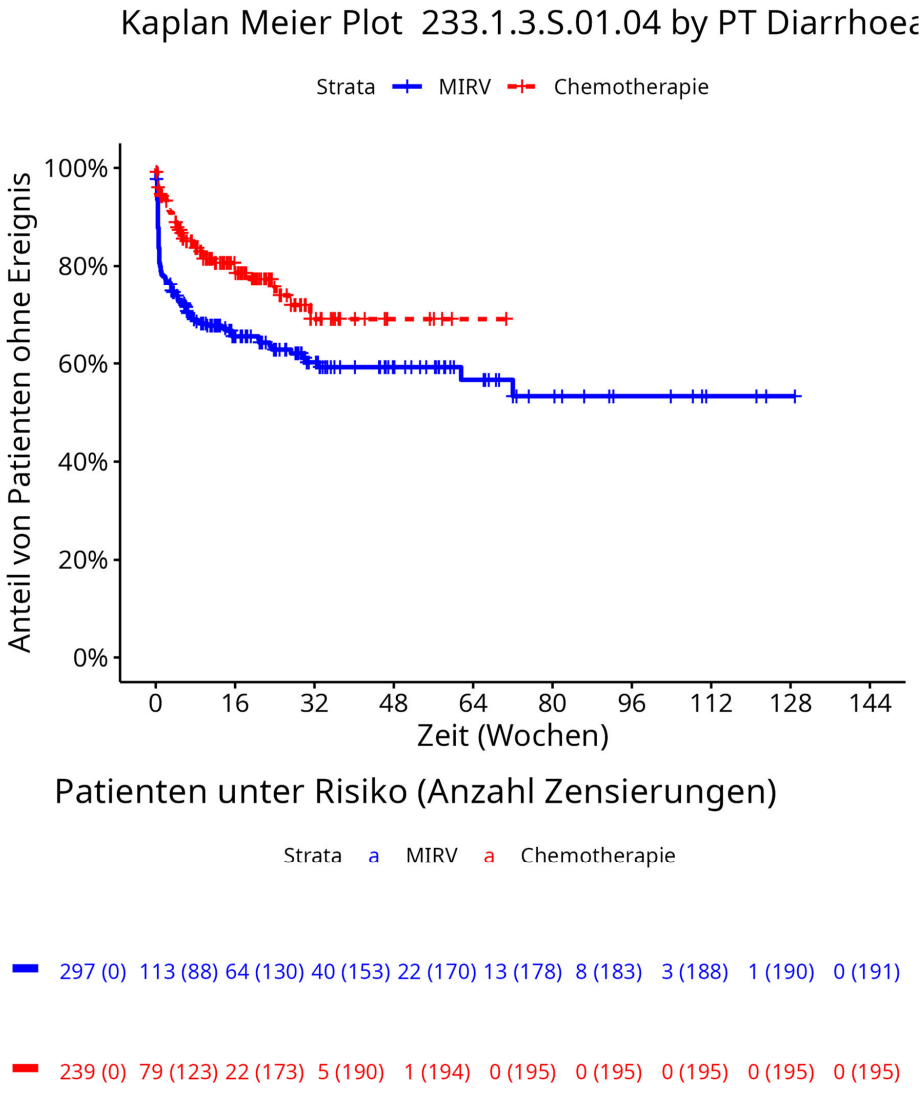
3.50. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Aszites: Kaplan-Meier-Plot



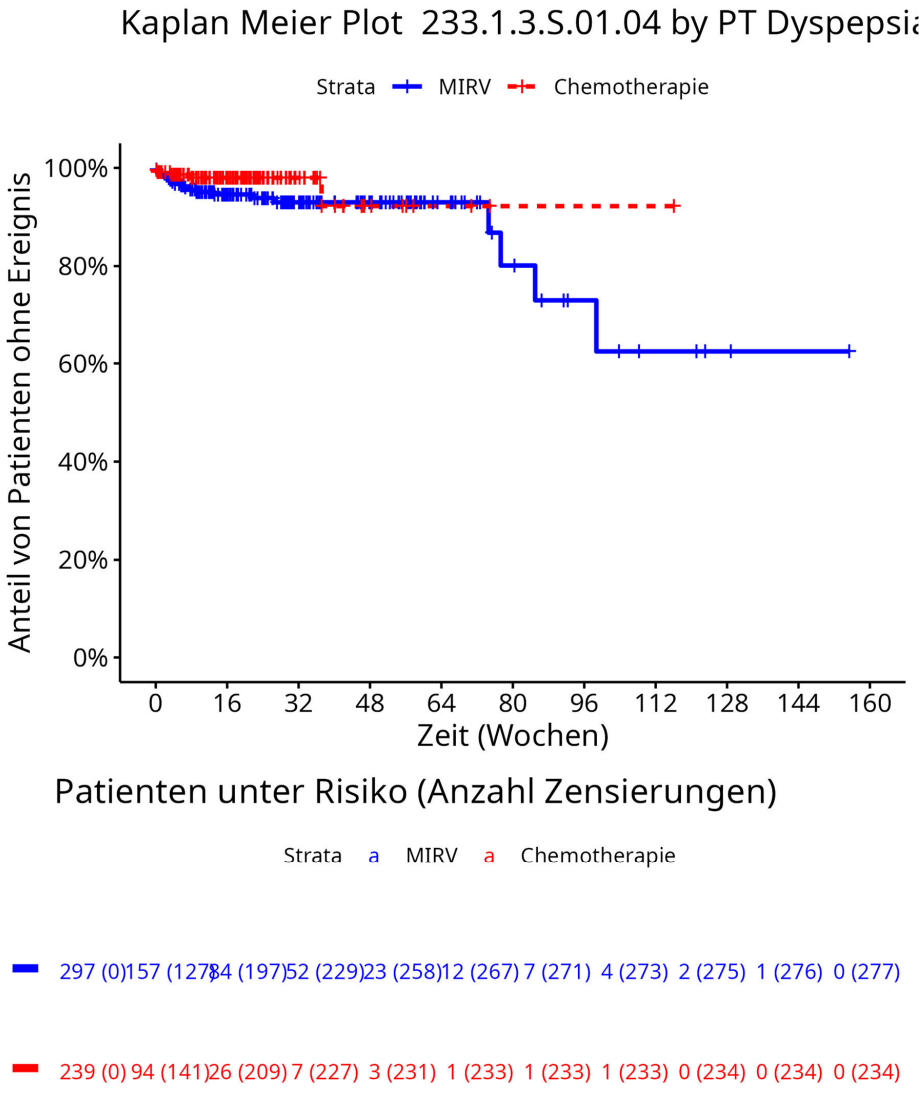
3.51. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation: Kaplan-Meier-Plot



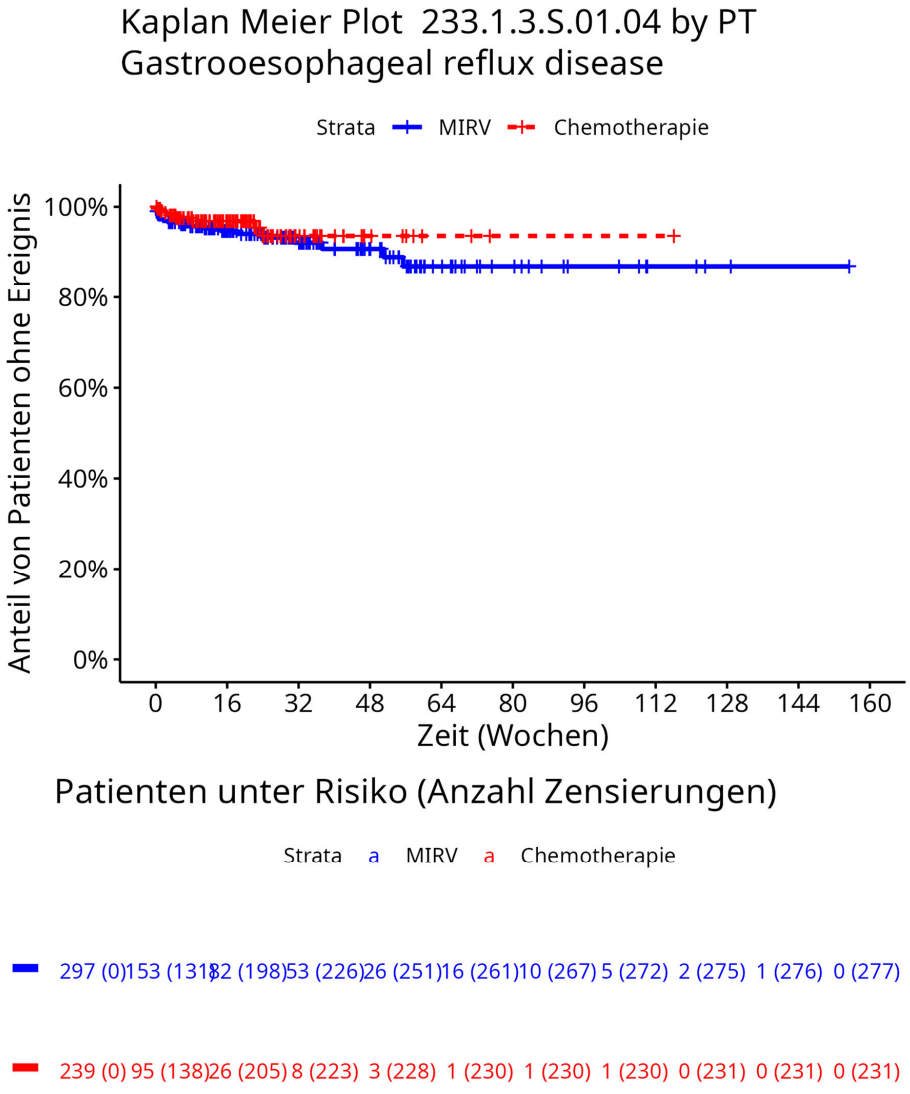
3.52. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö: Kaplan-Meier-Plot



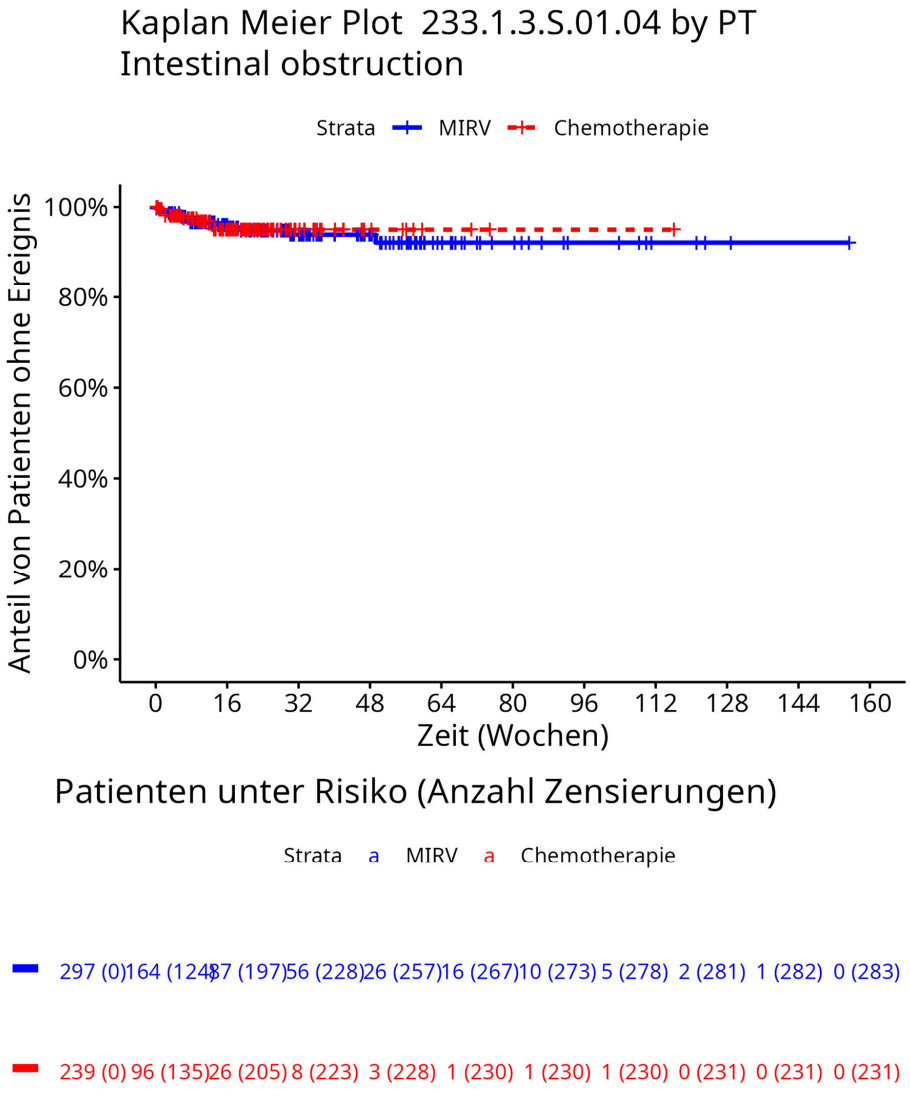
3.53. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie: Kaplan-Meier-Plot



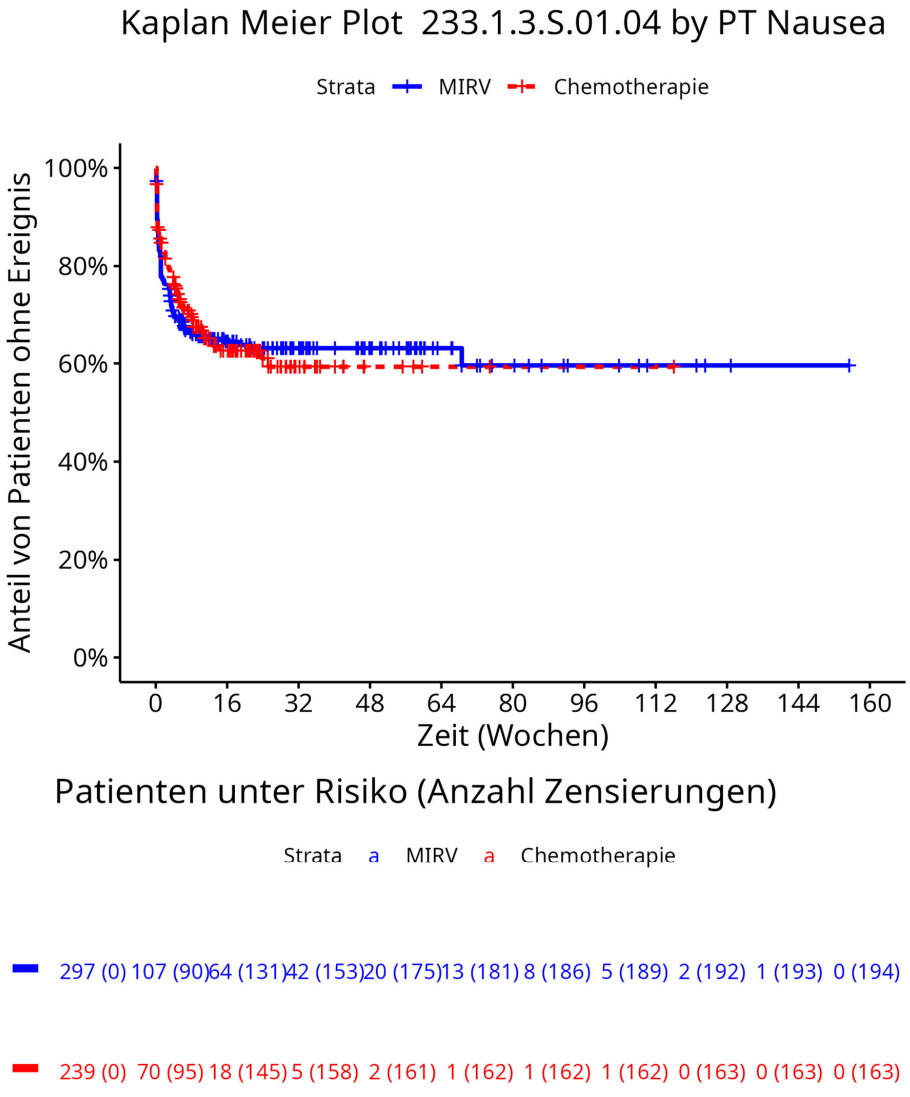
3.54. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastroösophageale Refluxerkrankung: Kaplan-Meier-Plot



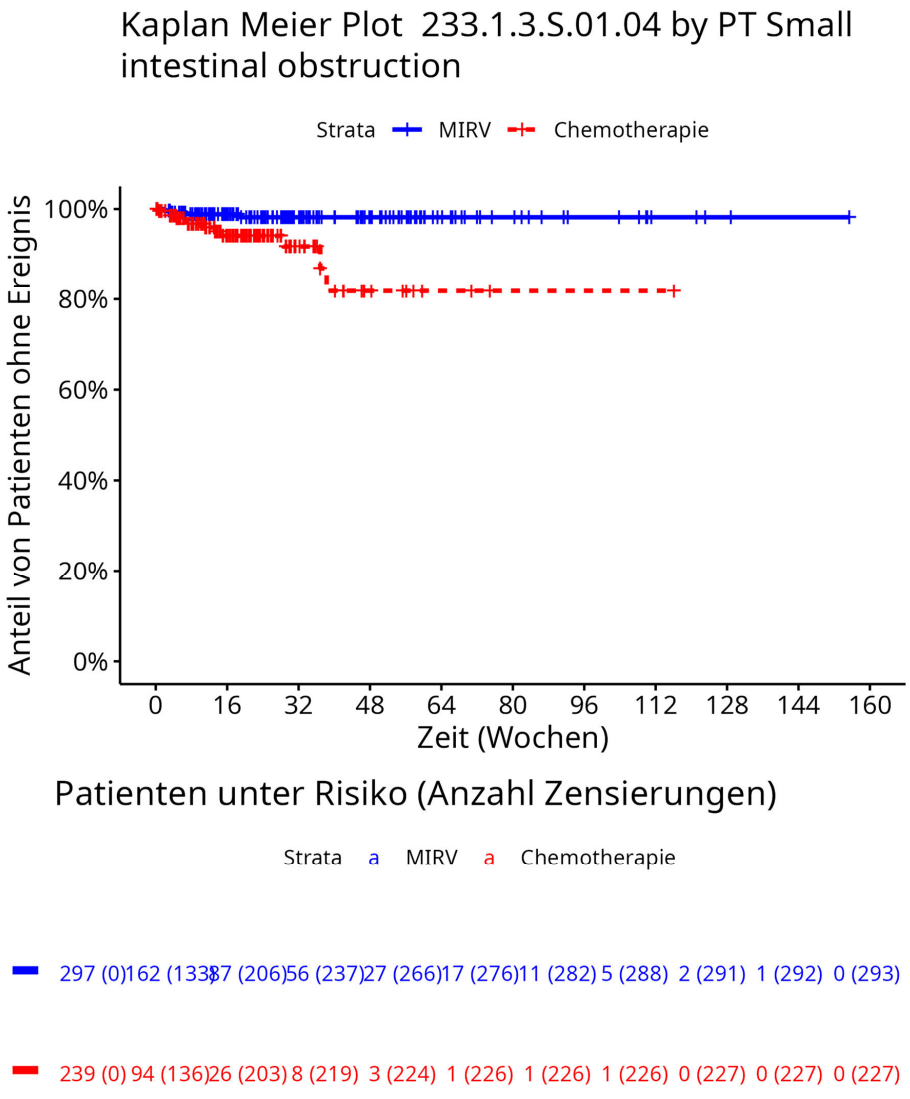
3.55. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Darmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



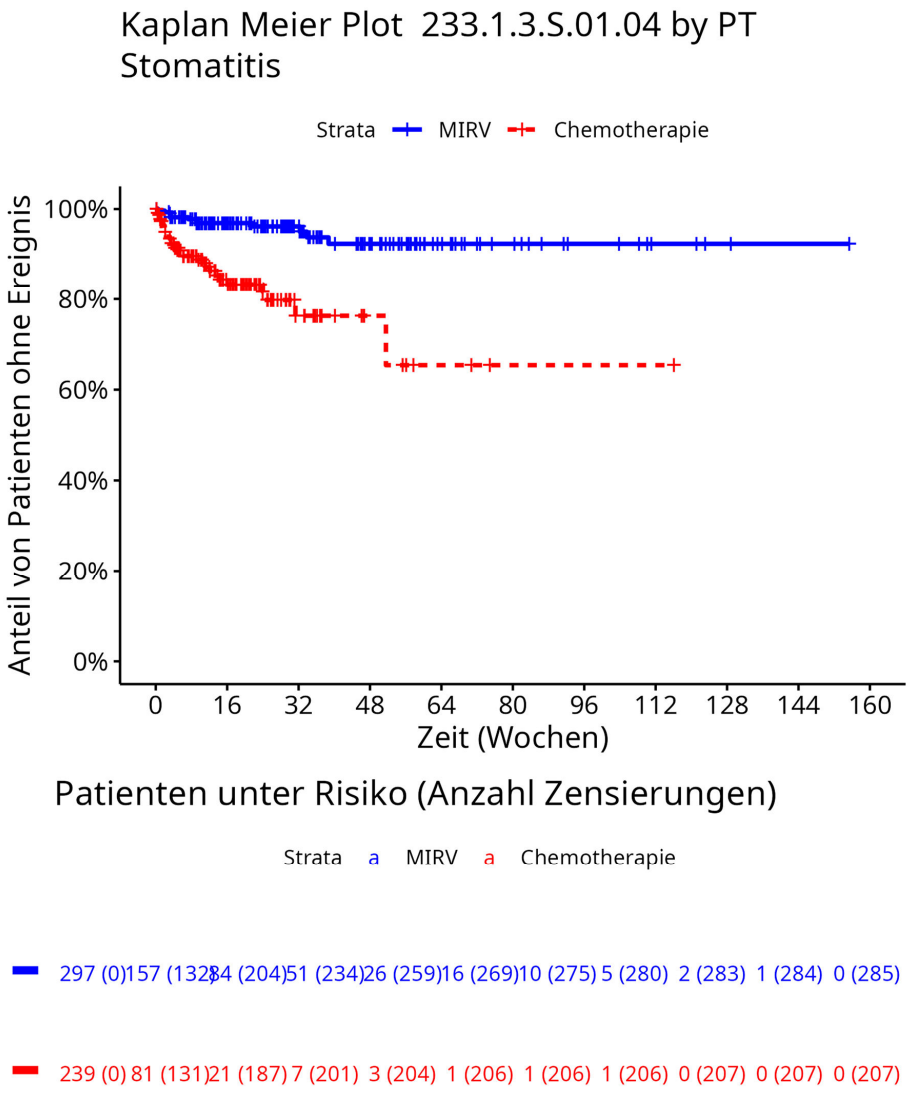
3.56. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit: Kaplan-Meier-Plot



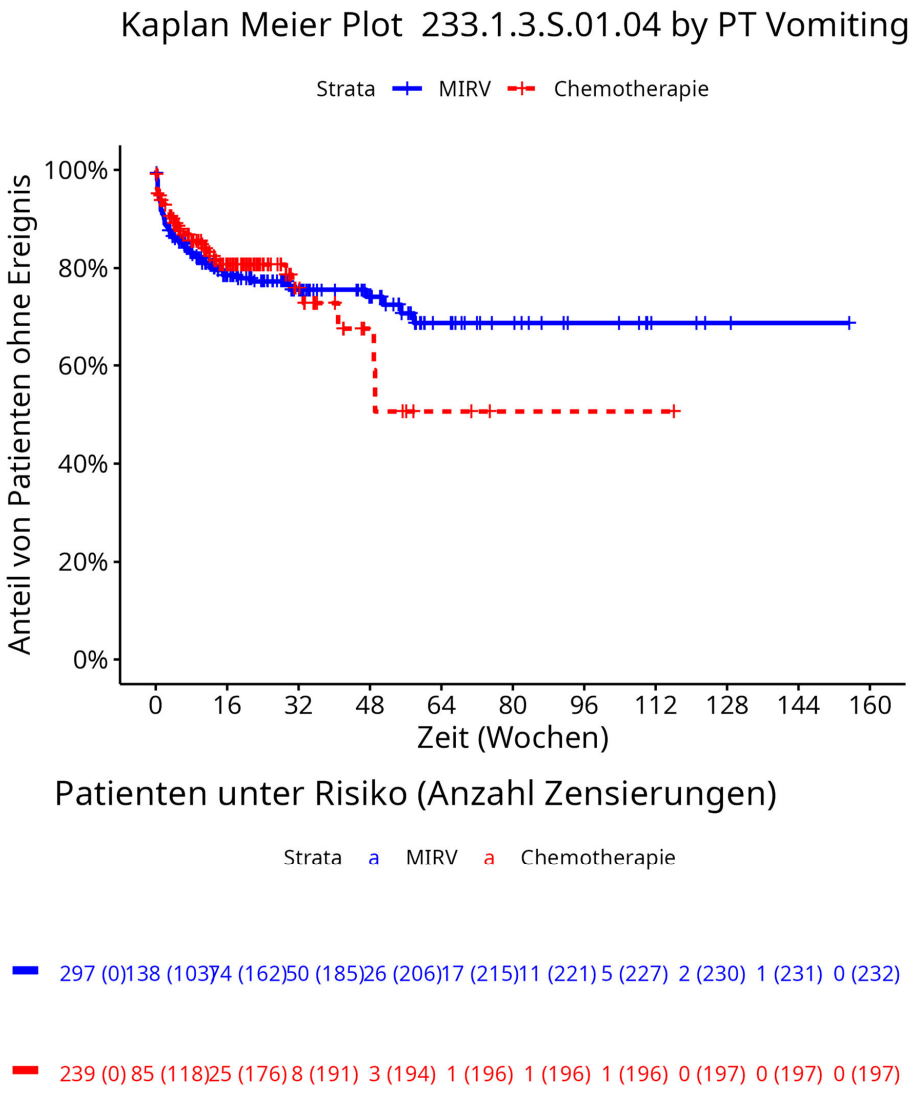
3.57. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



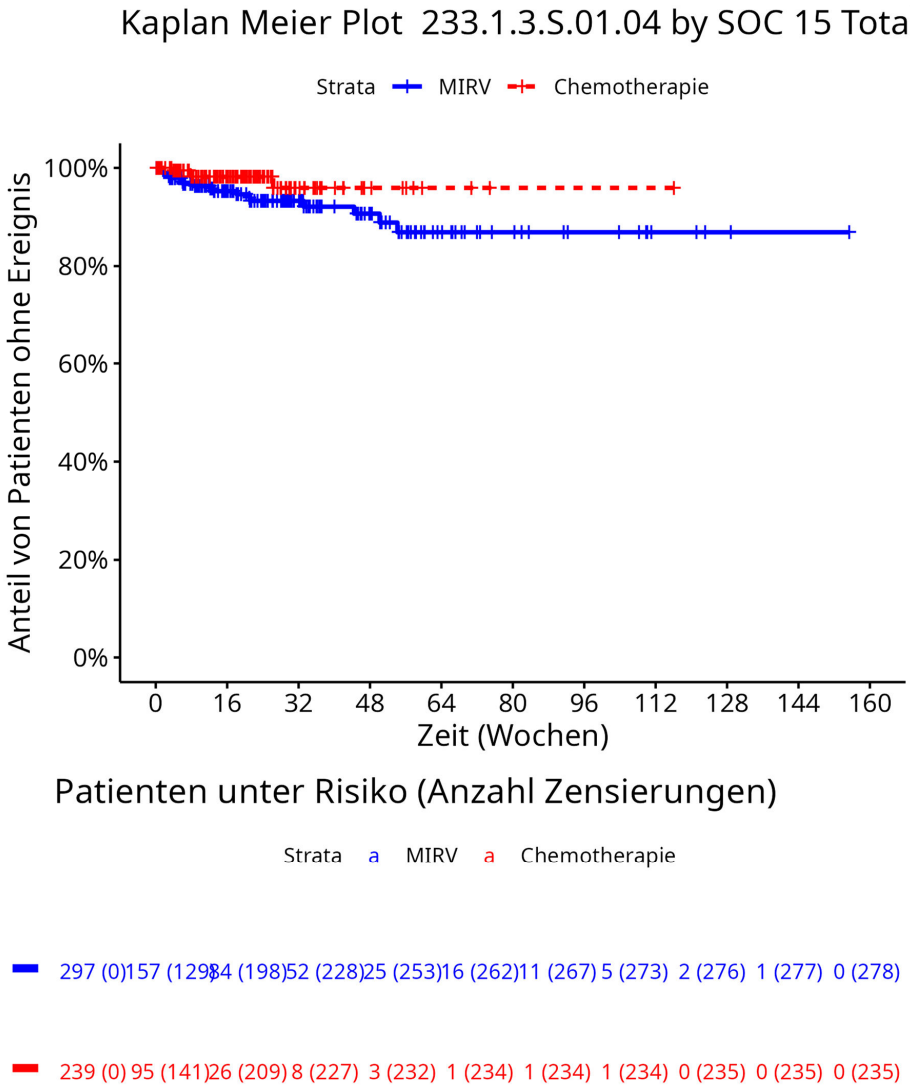
3.58. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis: Kaplan-Meier-Plot



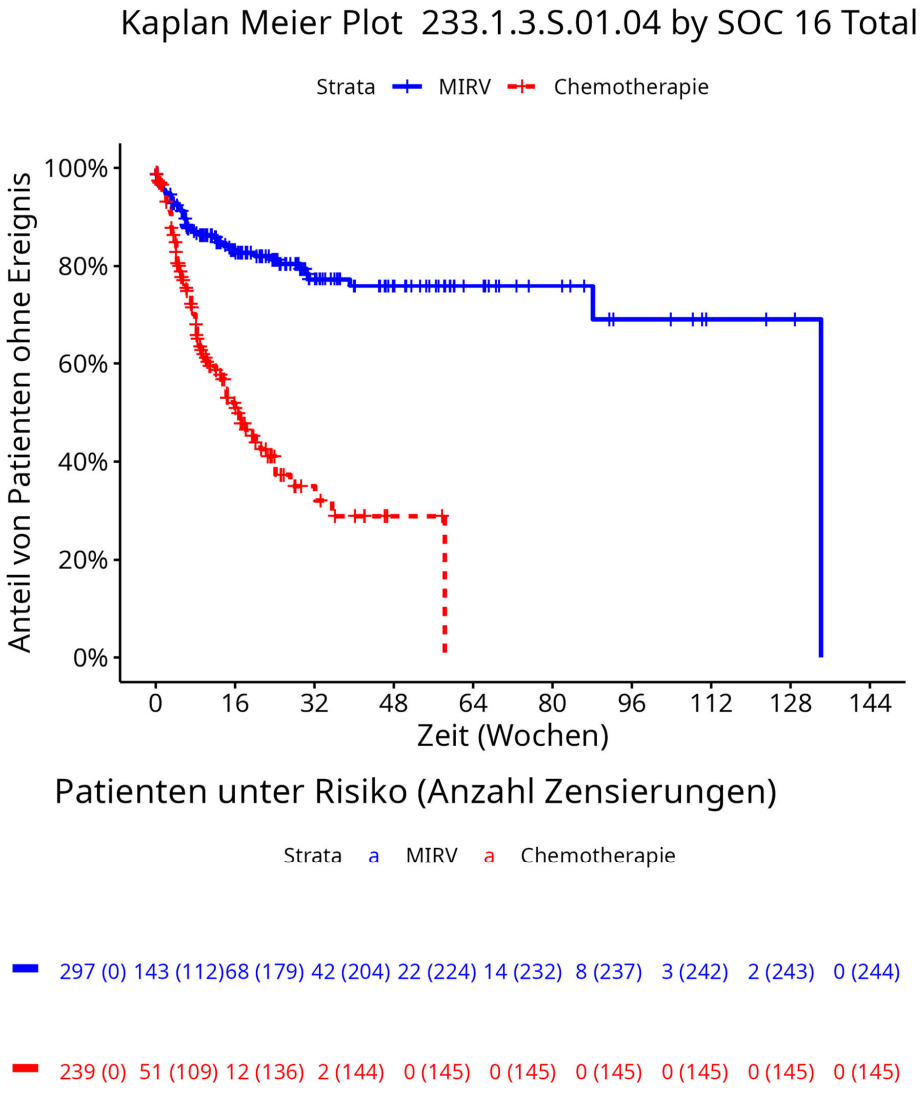
3.59. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen: Kaplan-Meier-Plot



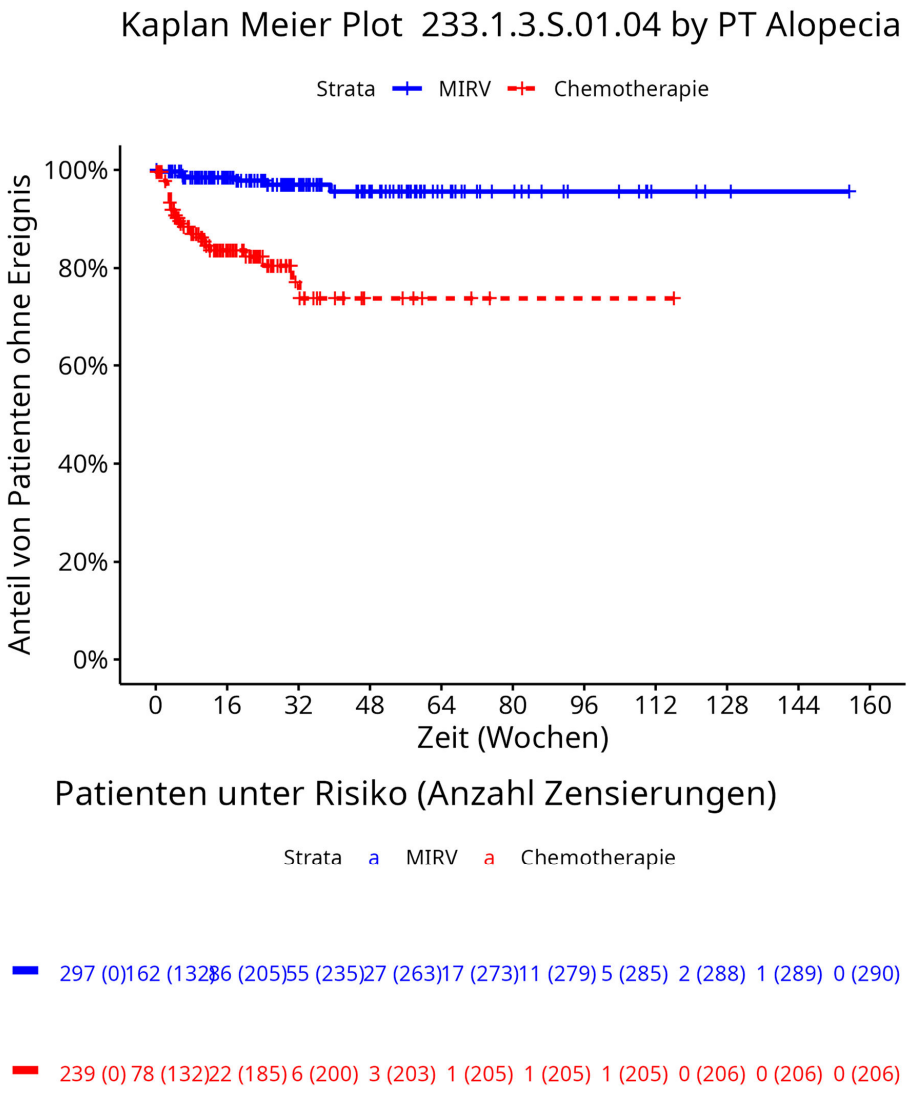
3.60. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Leber- und Gallenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



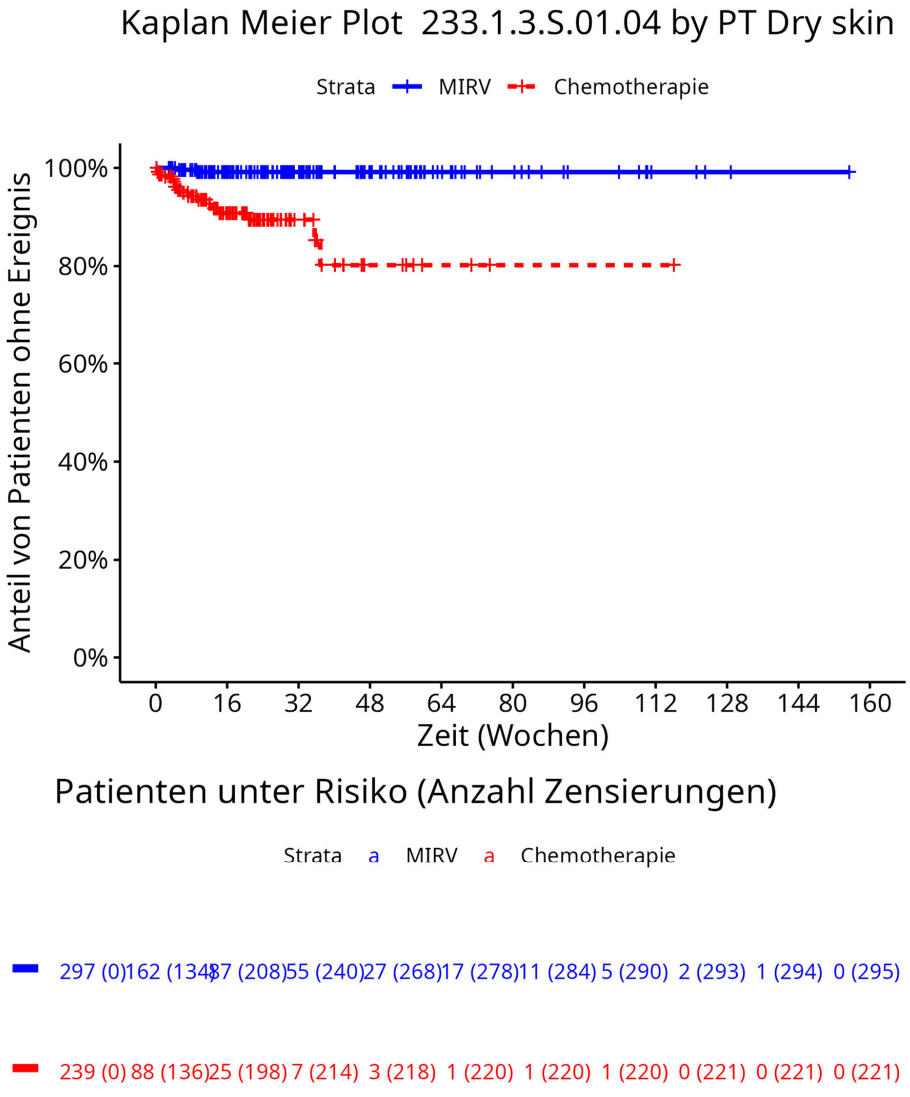
3.61. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



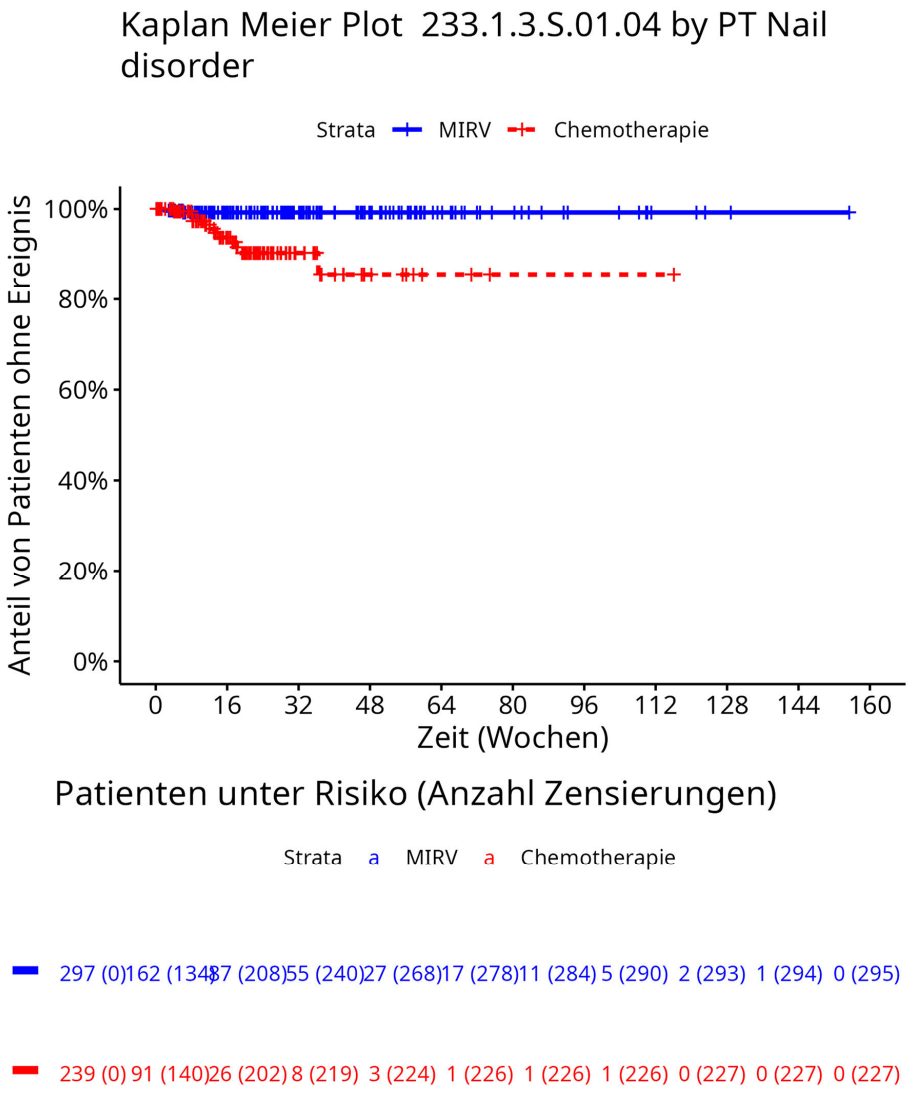
3.62. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie: Kaplan-Meier-Plot



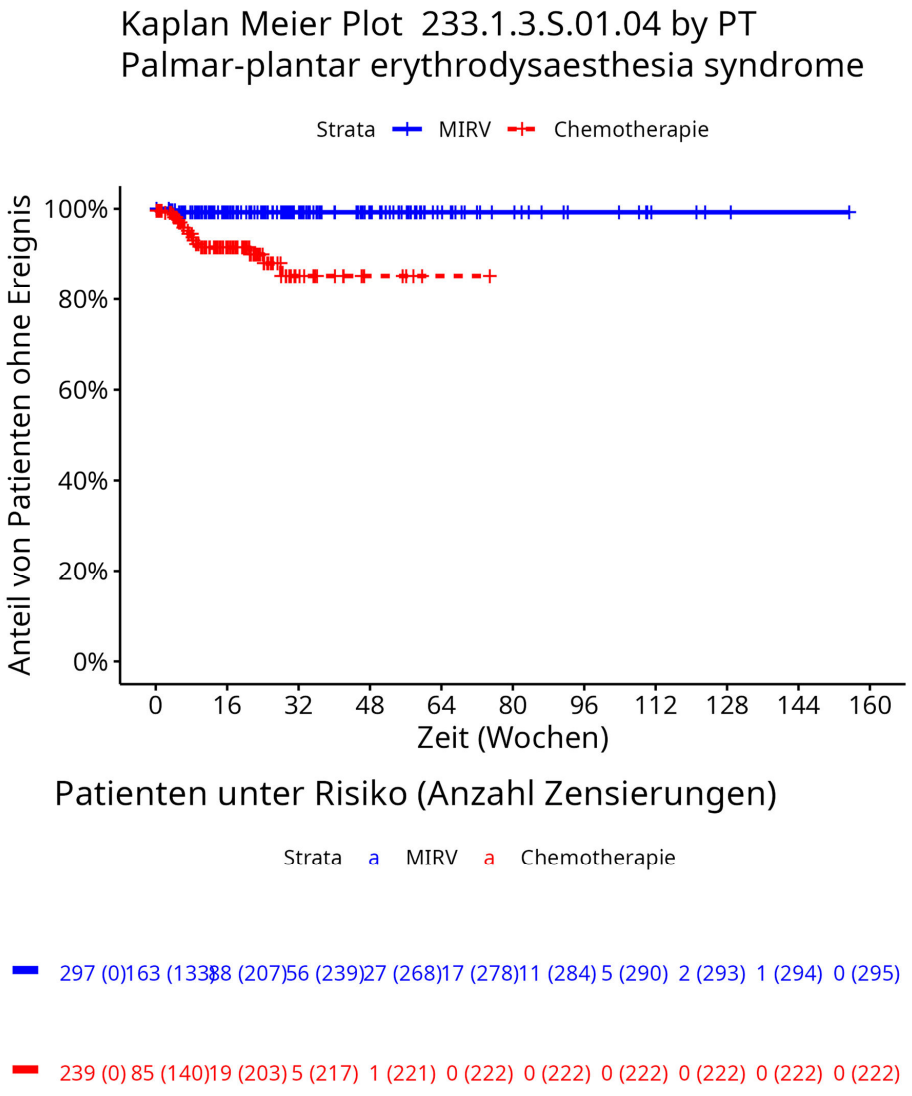
3.63. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut: Kaplan-Meier-Plot



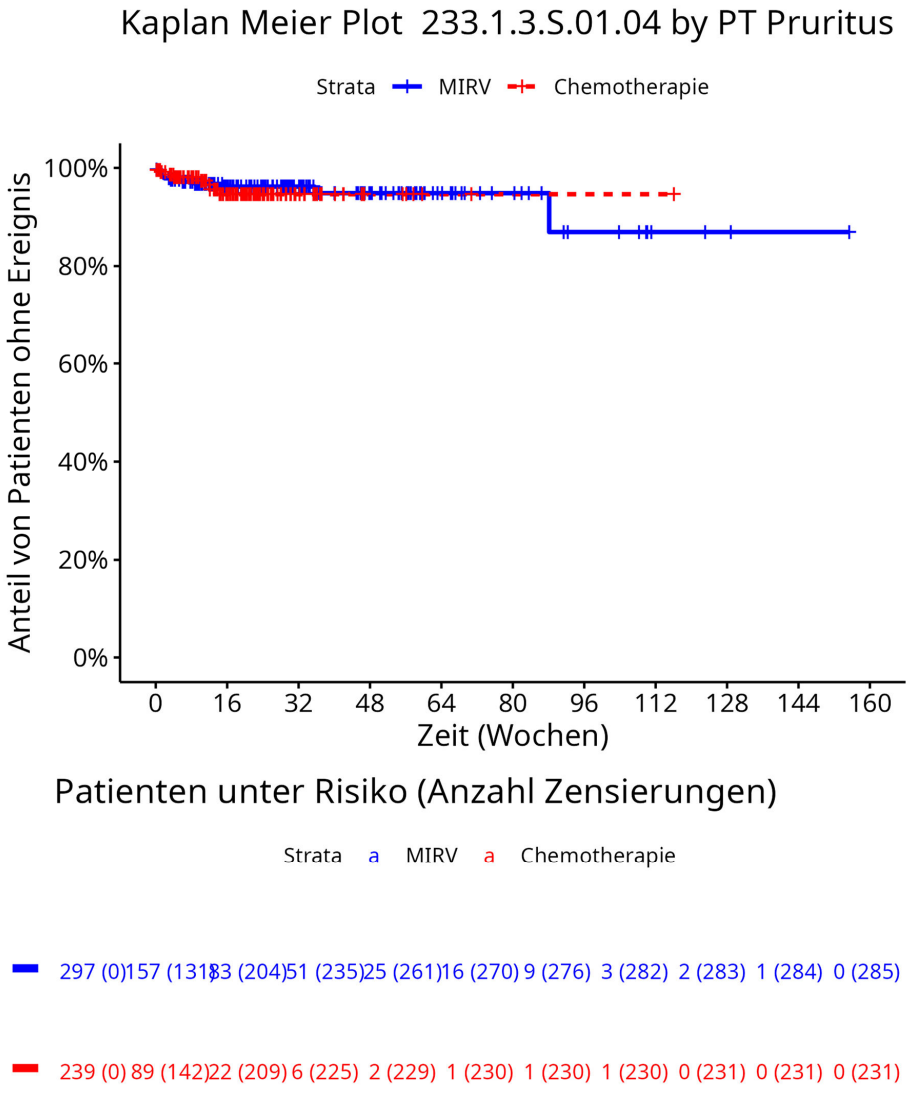
3.64. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen: Kaplan-Meier-Plot



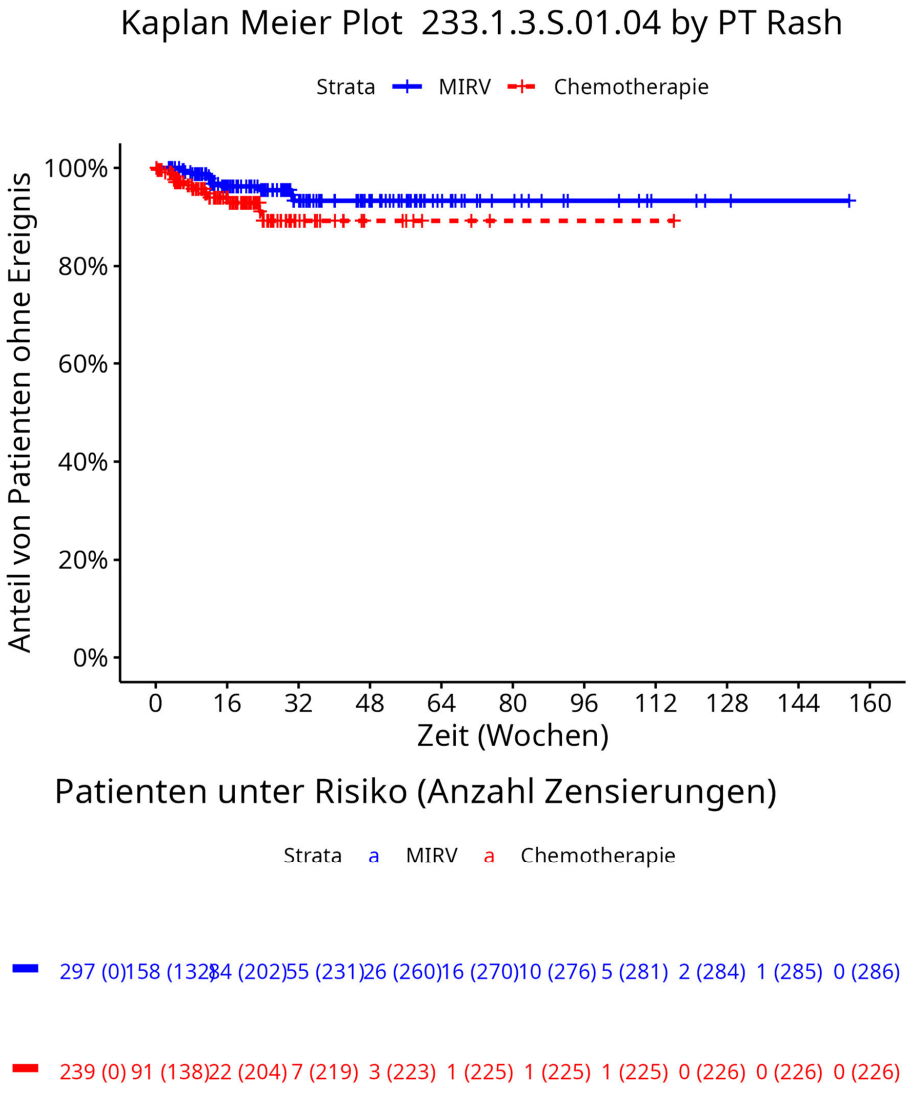
3.65. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom: Kaplan-Meier-Plot



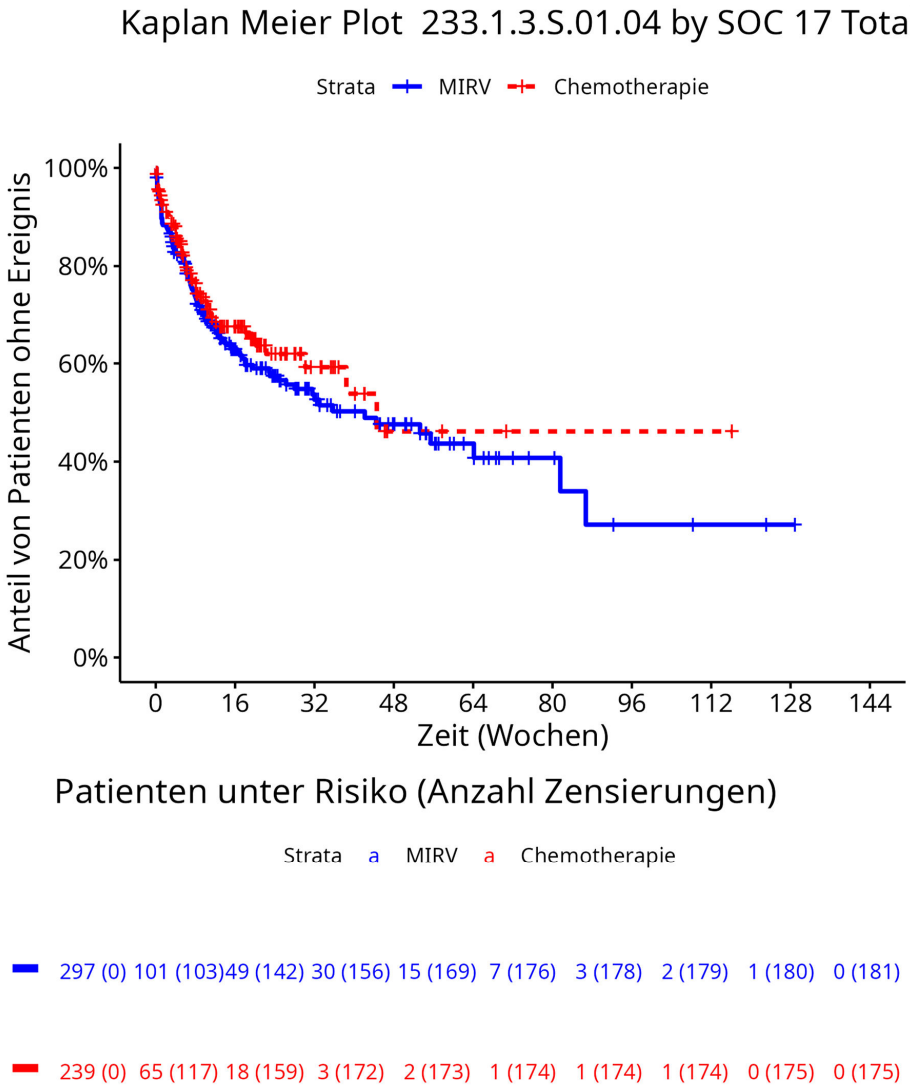
3.66. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Pruritus: Kaplan-Meier-Plot



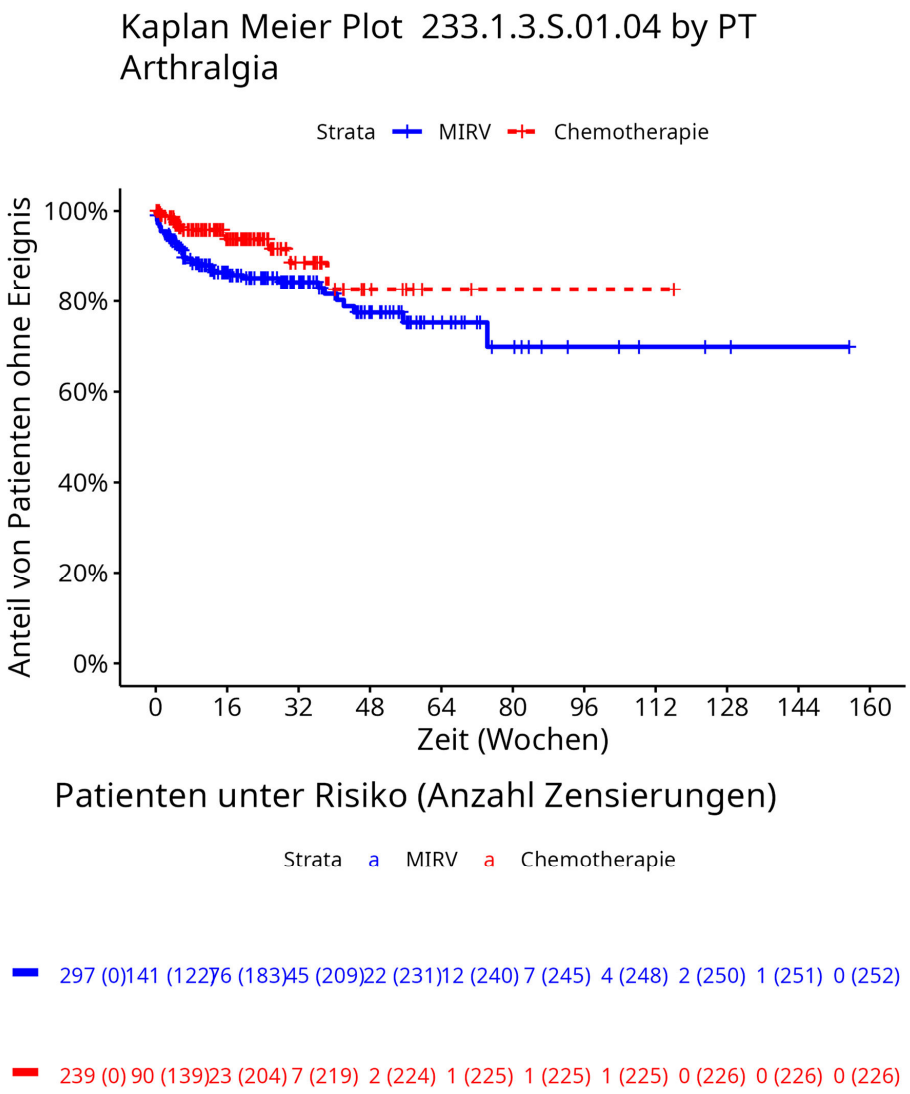
3.67. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Ausschlag: Kaplan-Meier-Plot



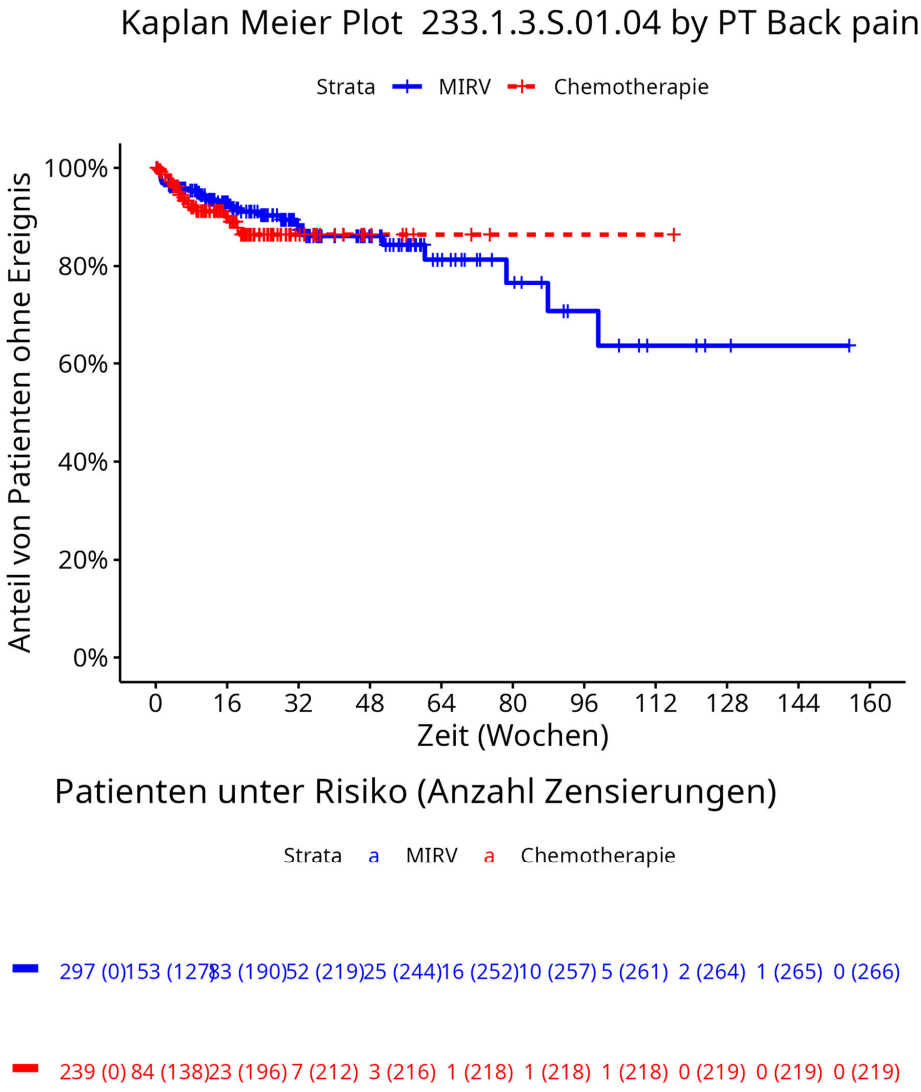
3.68. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



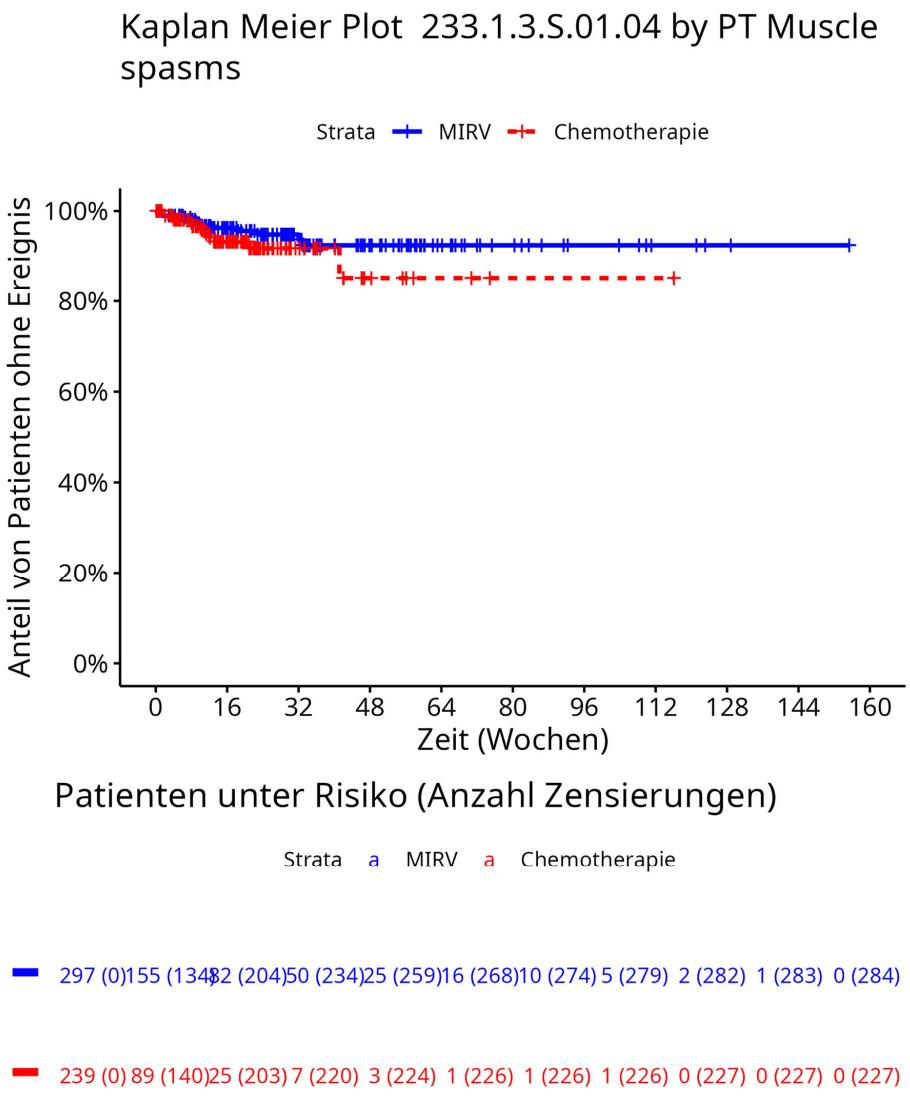
3.69. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie: Kaplan-Meier-Plot



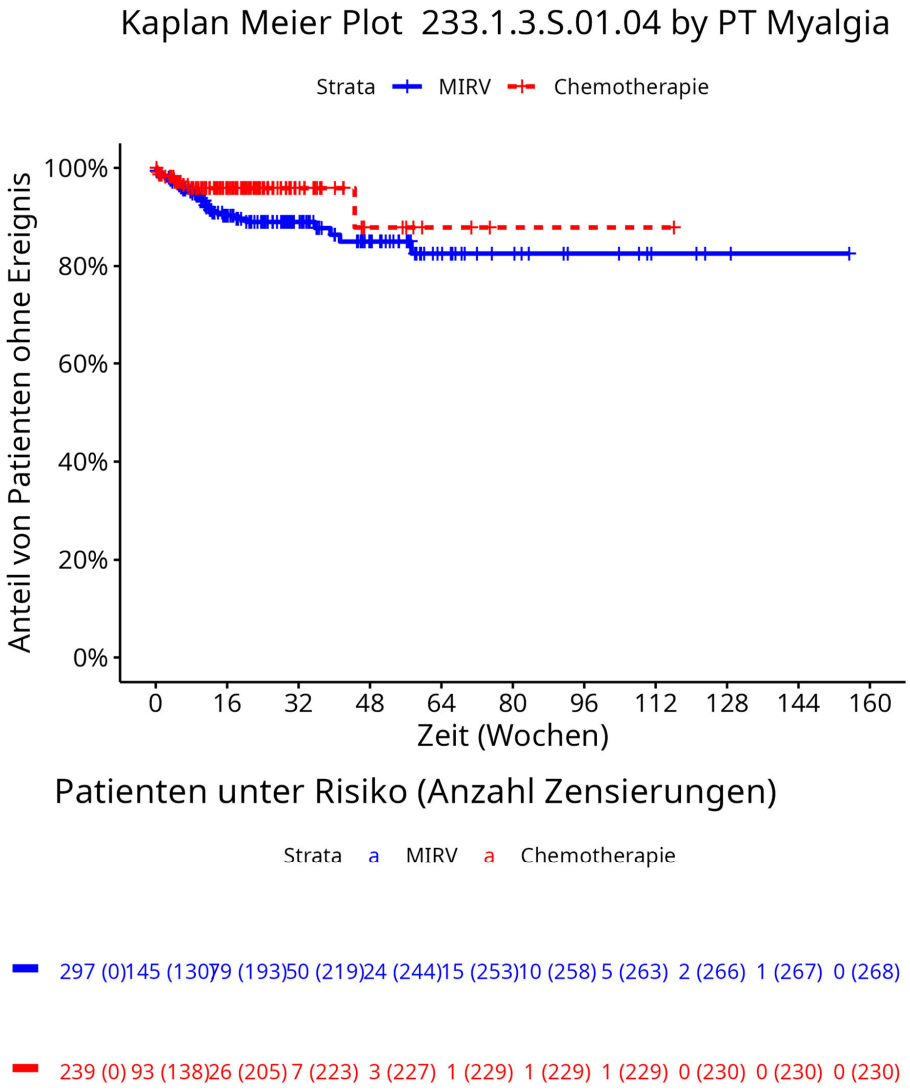
3.70. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rückenschmerzen: Kaplan-Meier-Plot



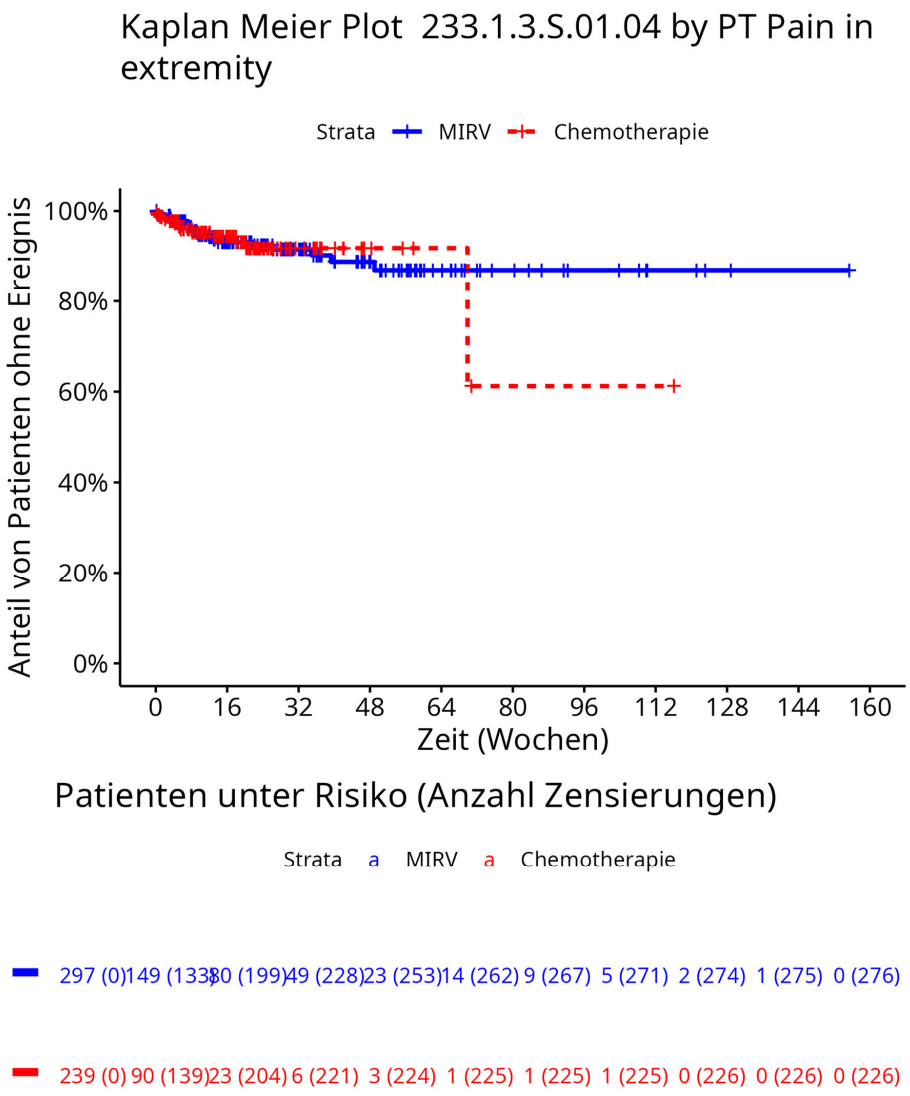
3.71. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Muskelspasmen: Kaplan-Meier-Plot



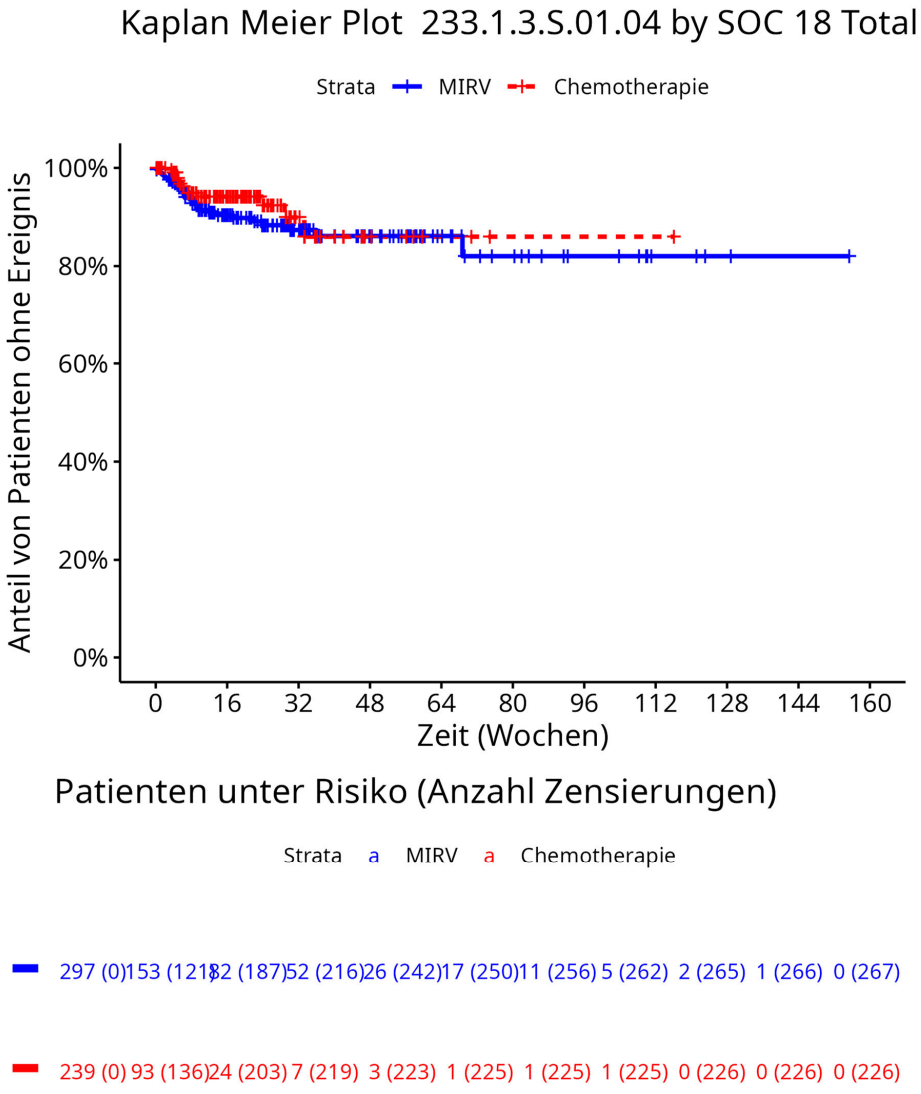
3.72. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie: Kaplan-Meier-Plot



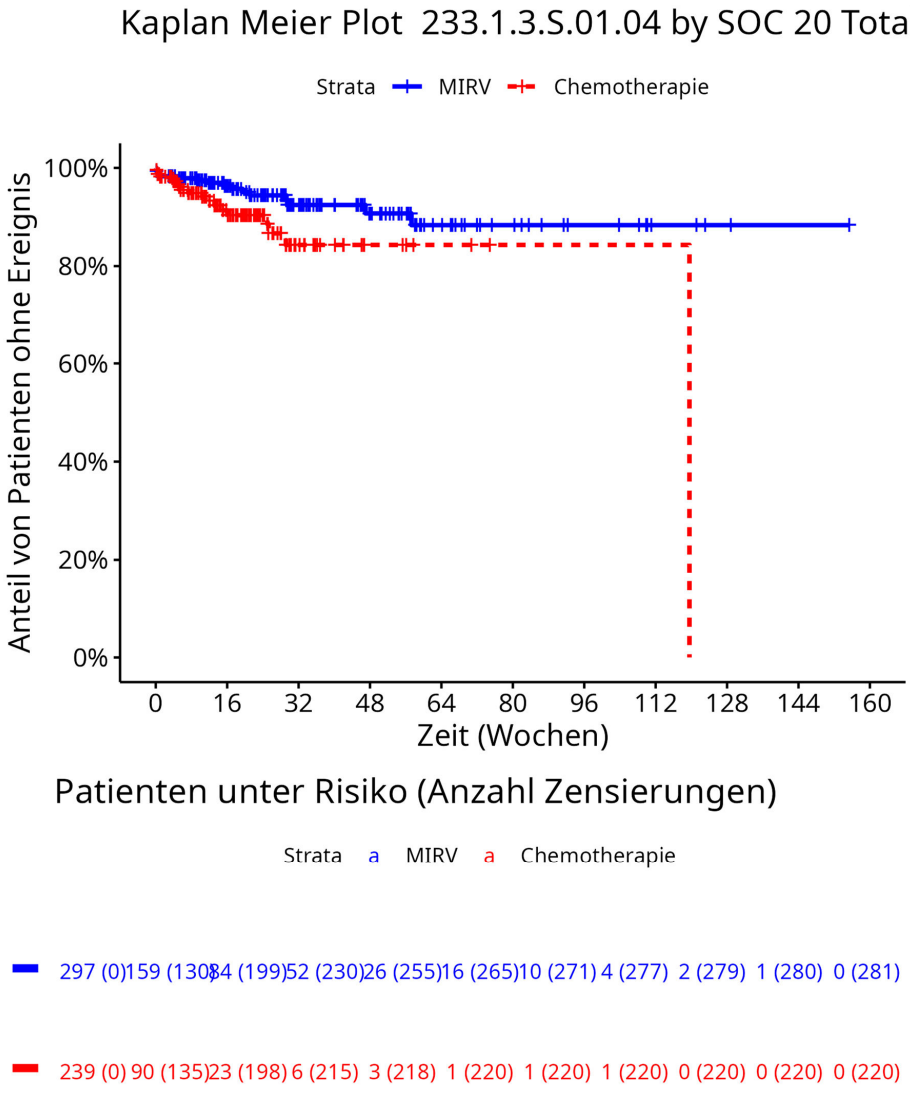
3.73. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerz in einer Extremität: Kaplan-Meier-Plot



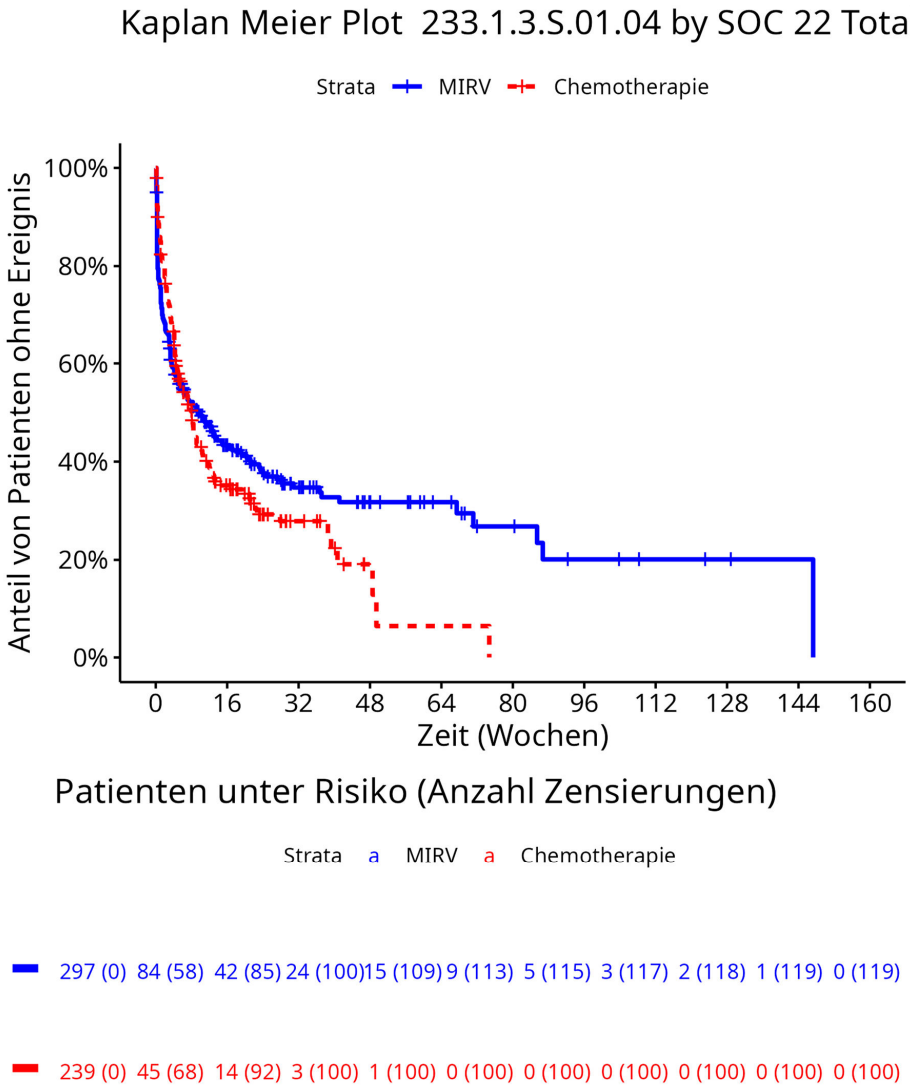
3.74. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



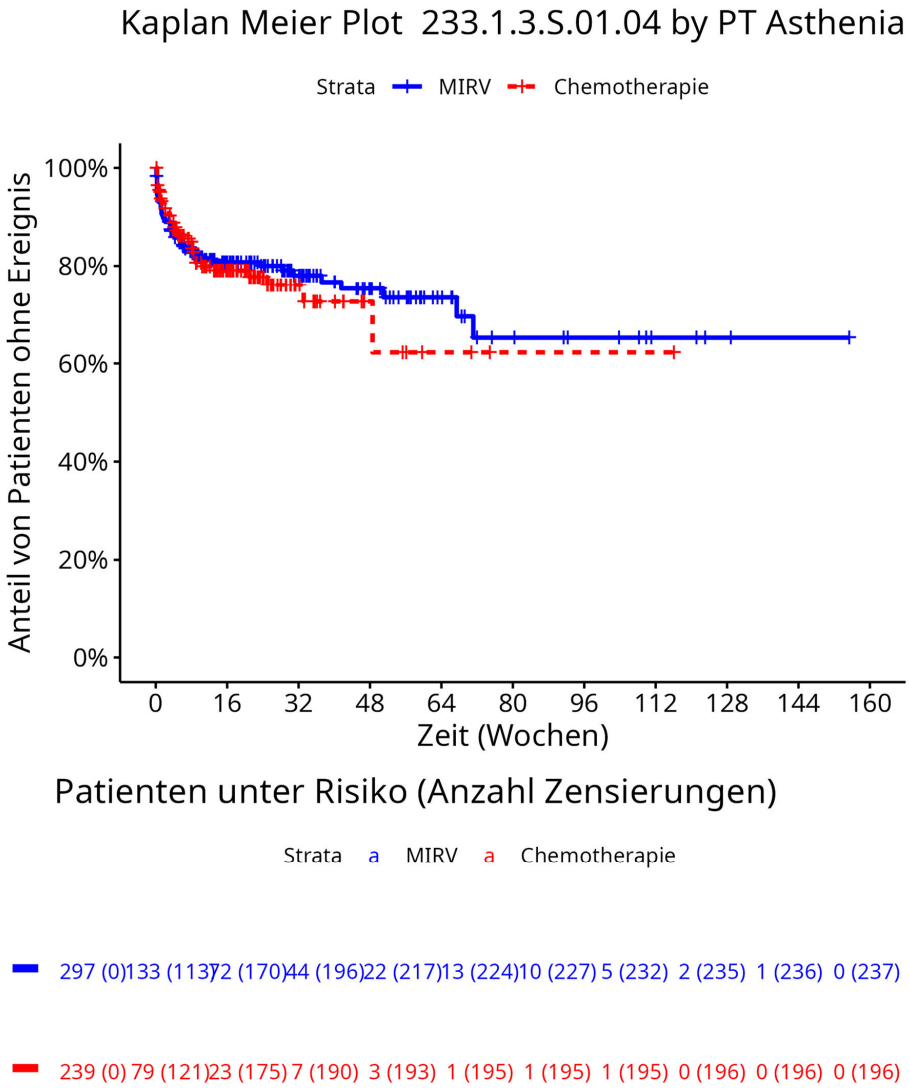
3.75. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



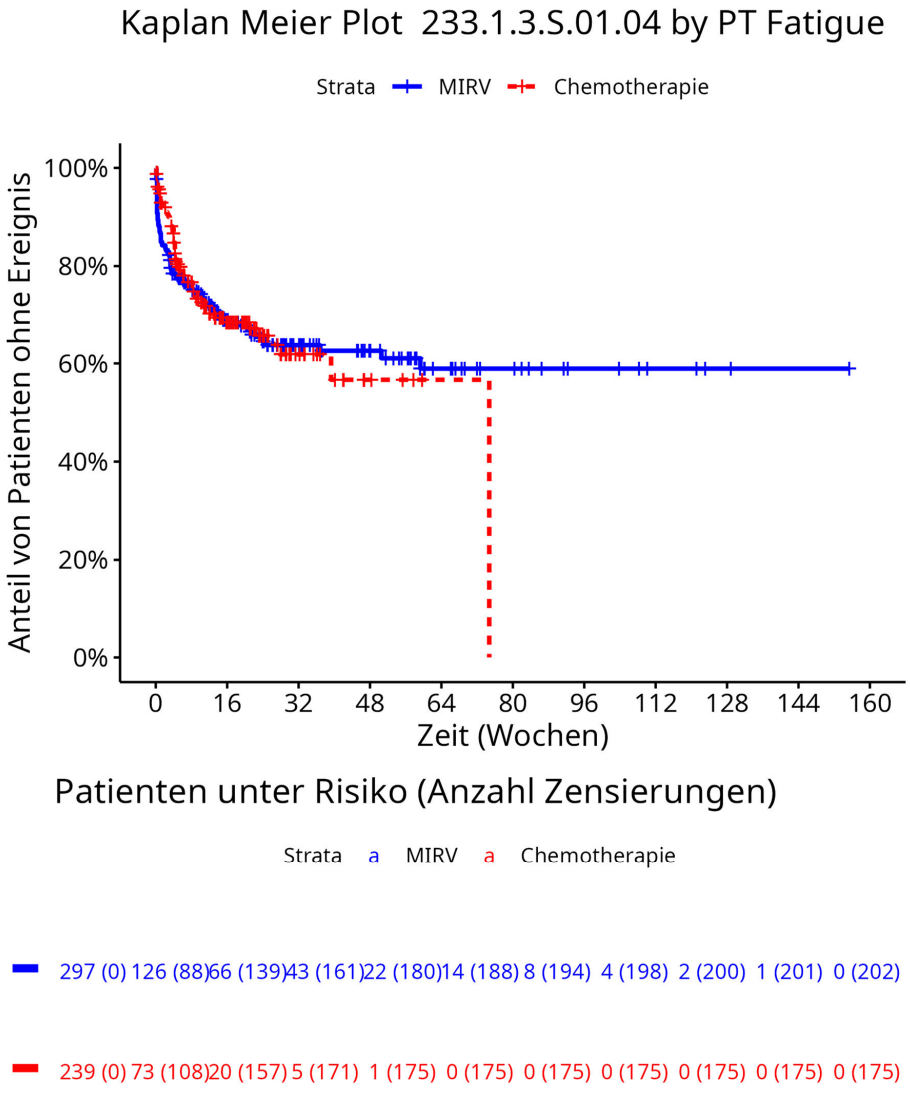
3.76. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



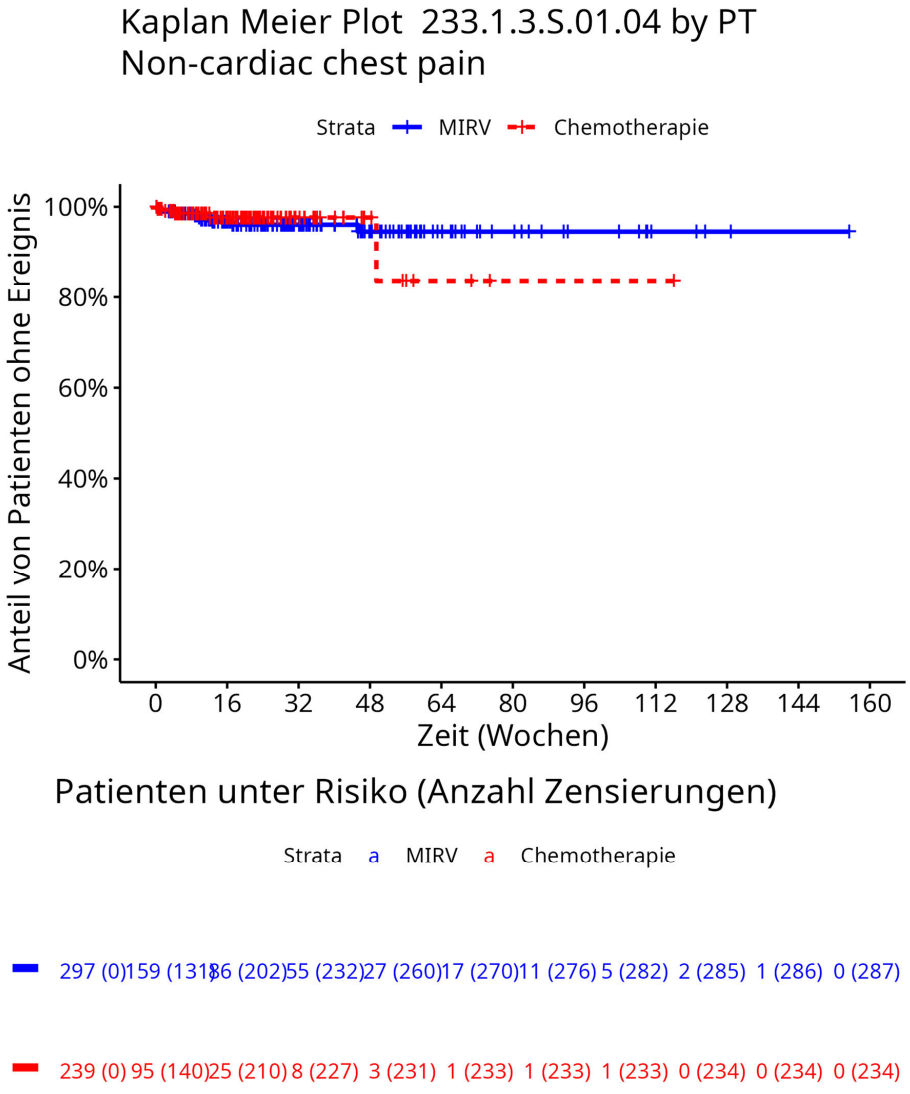
3.77. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie: Kaplan-Meier-Plot



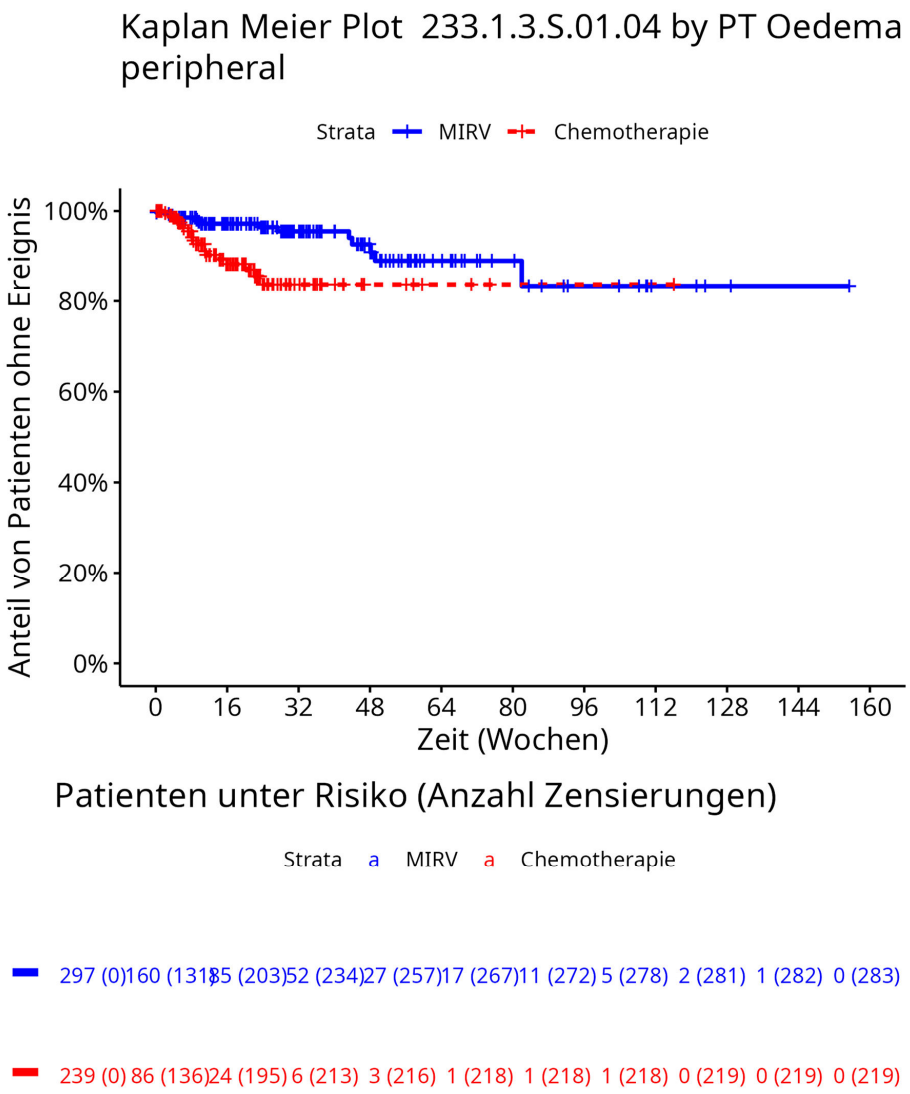
3.78. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung: Kaplan-Meier-Plot



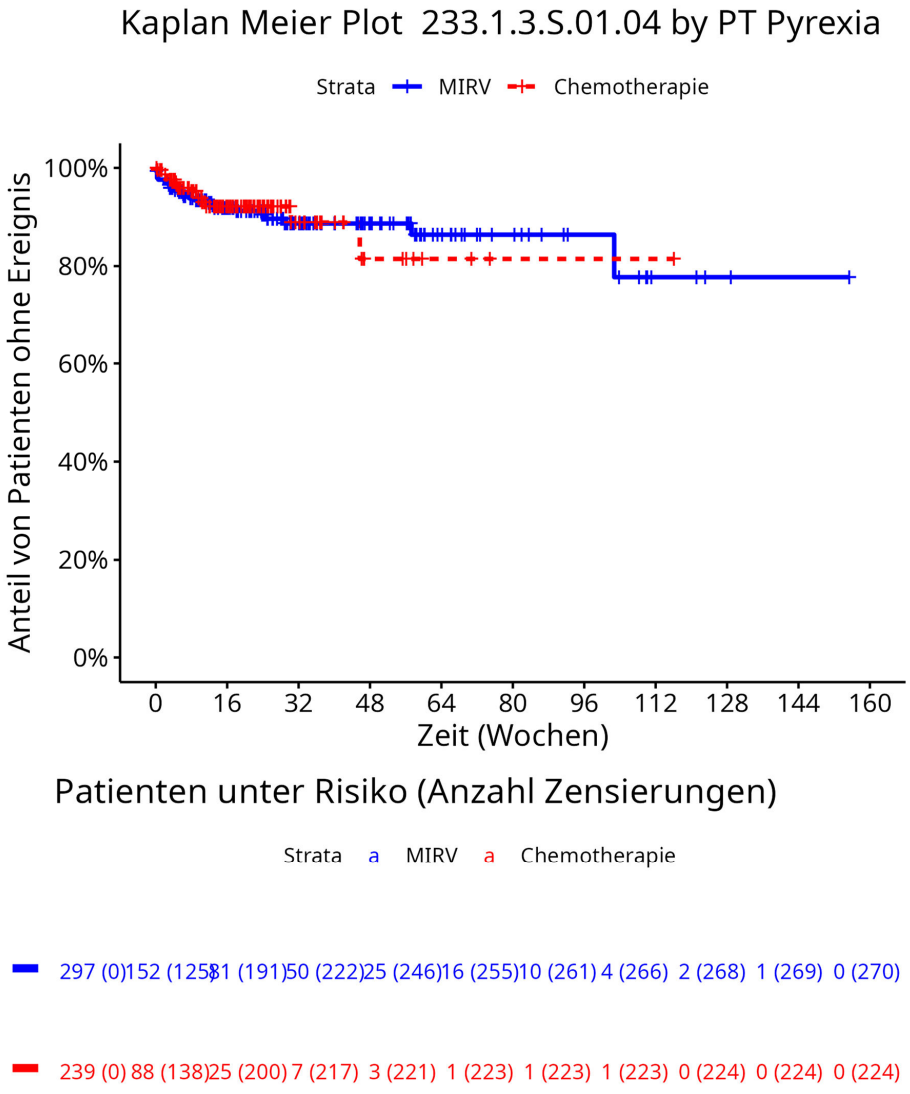
3.79. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs: Kaplan-Meier-Plot



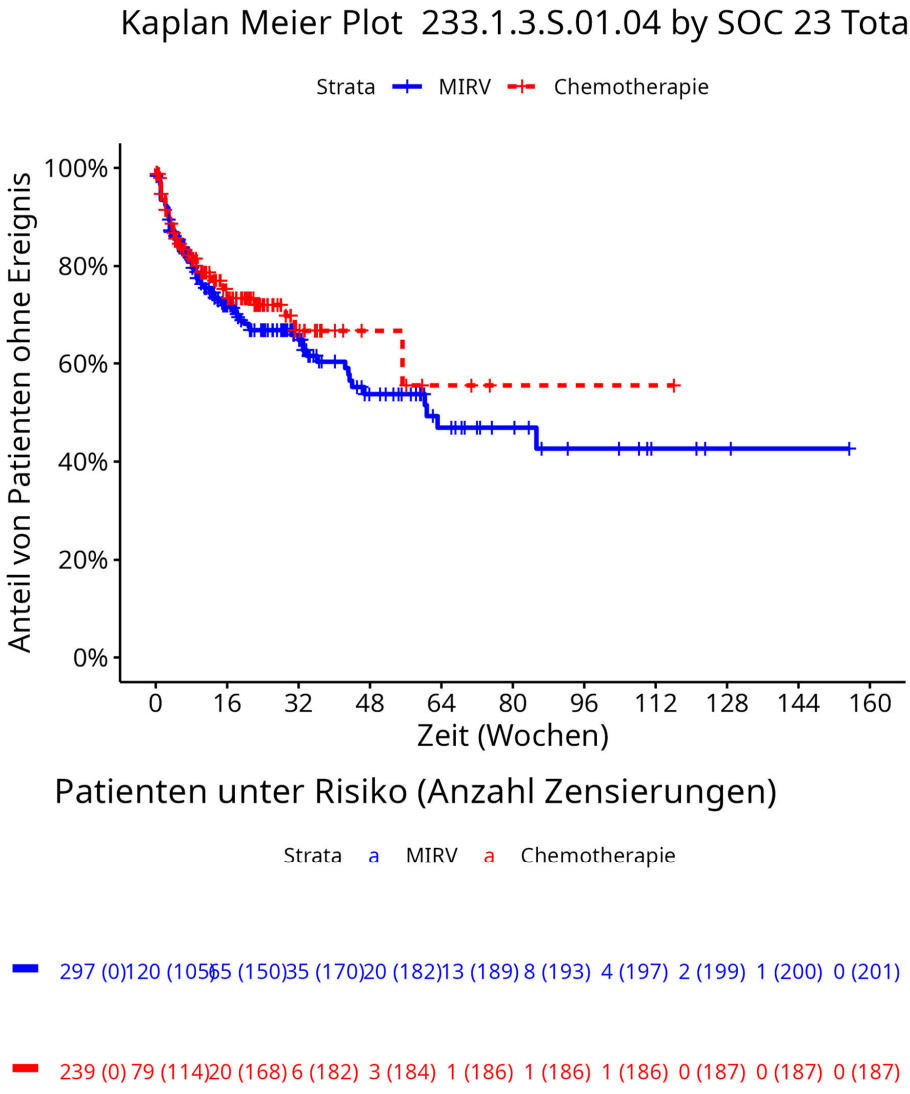
3.80. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher: Kaplan-Meier-Plot



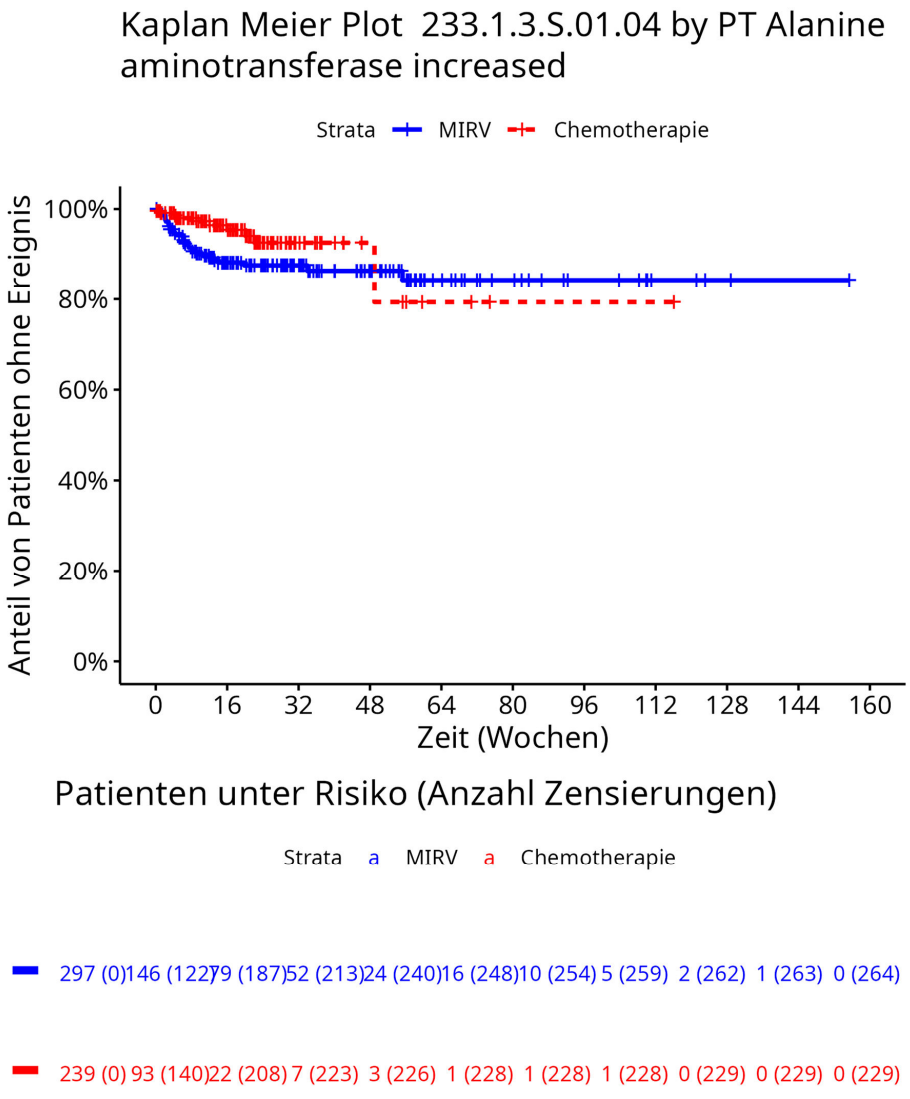
3.81. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fieber: Kaplan-Meier-Plot



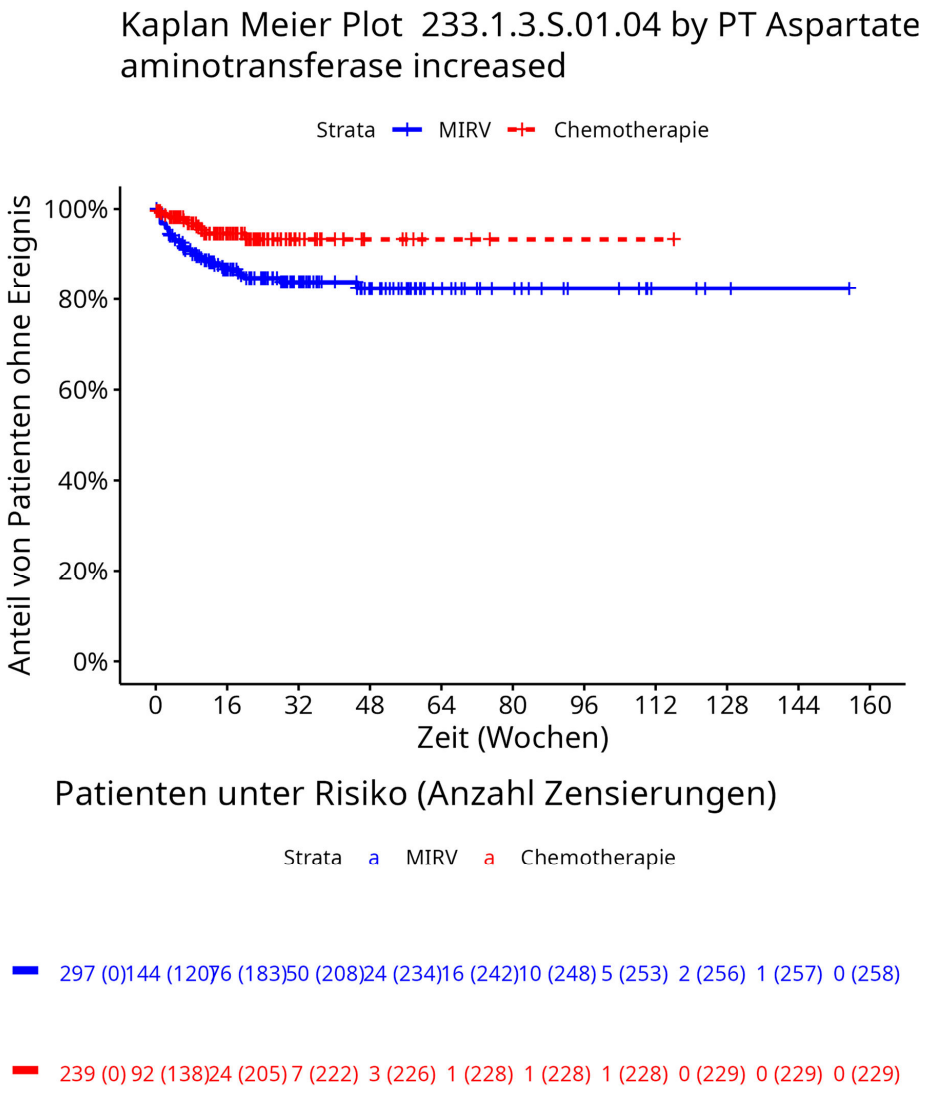
3.82. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



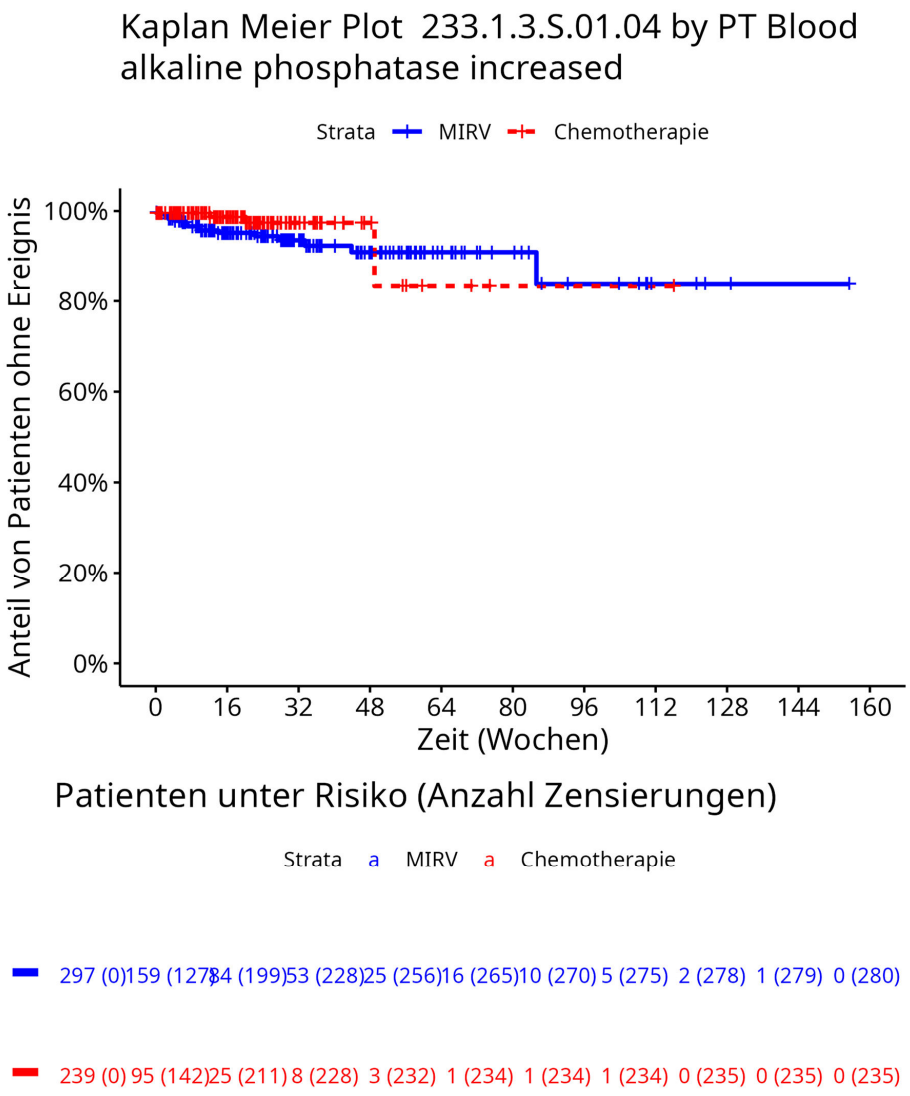
3.83. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Alaninaminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot



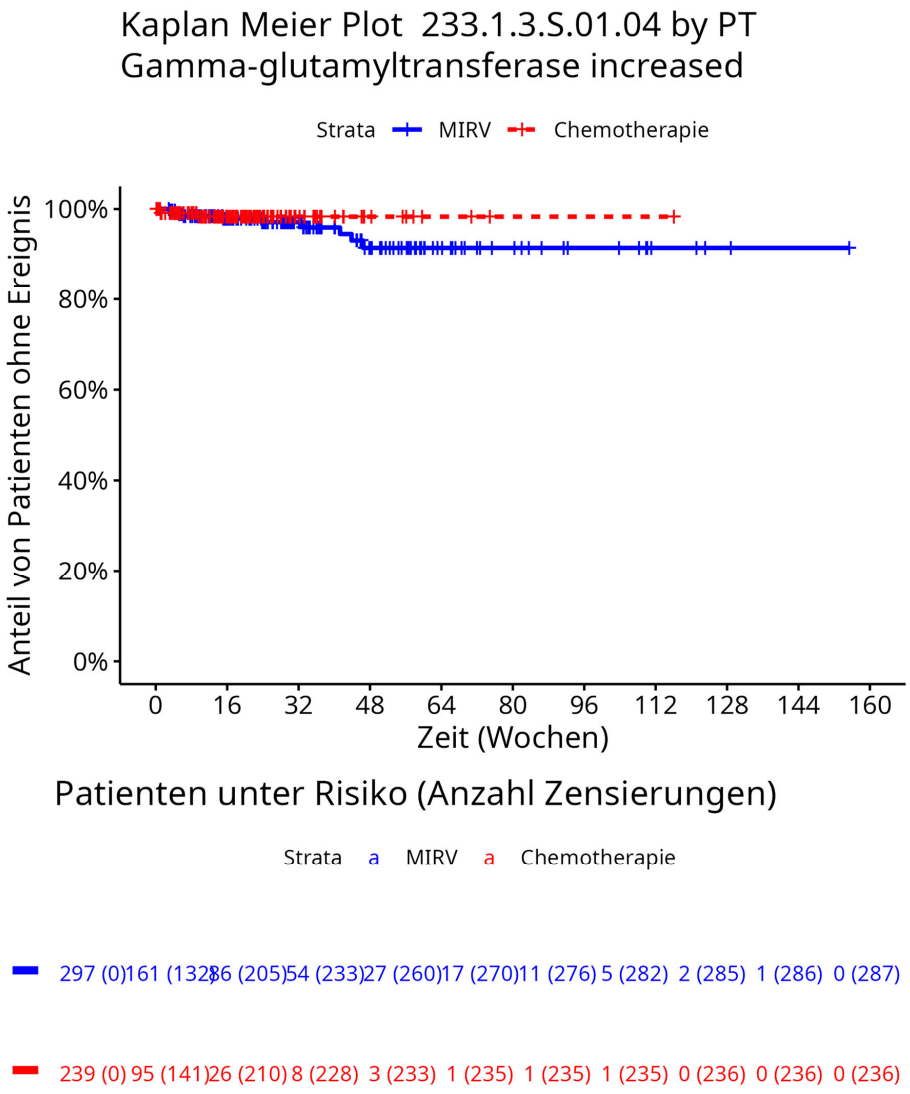
3.84. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot



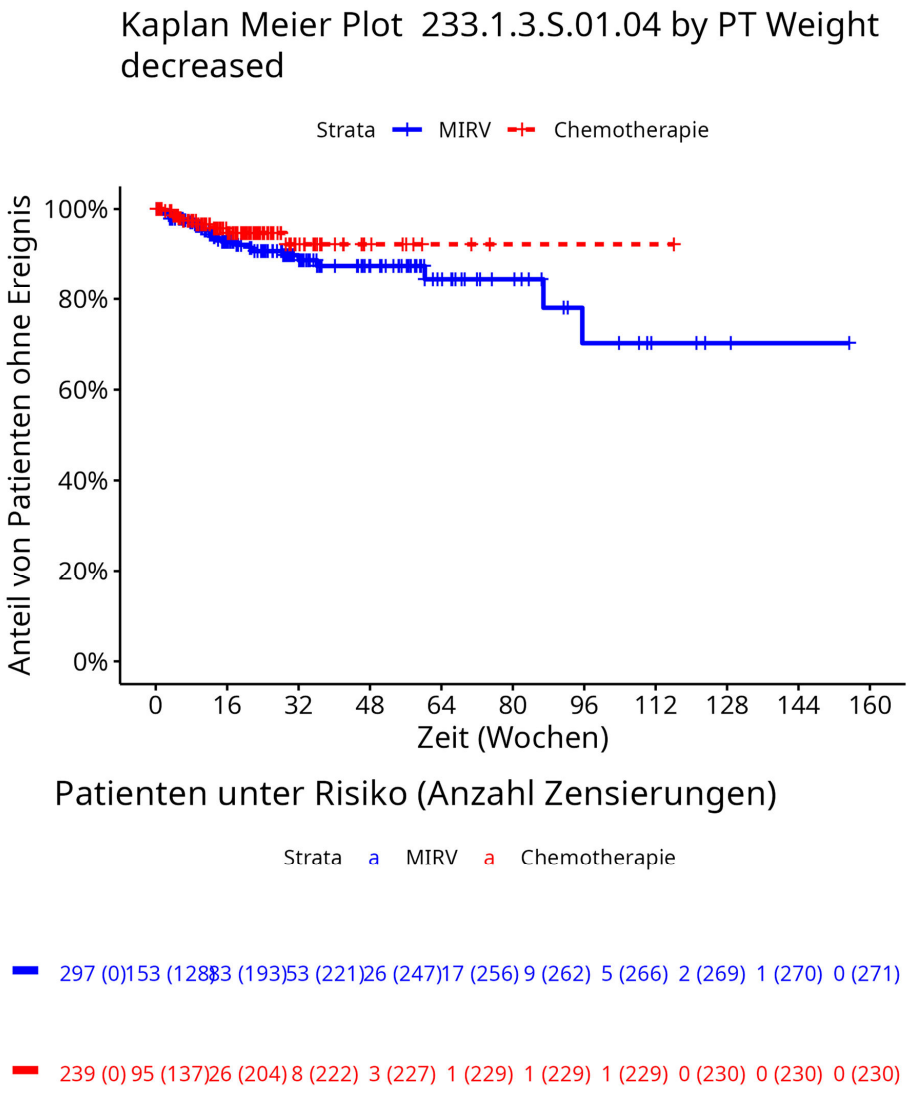
3.85. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht: Kaplan-Meier-Plot



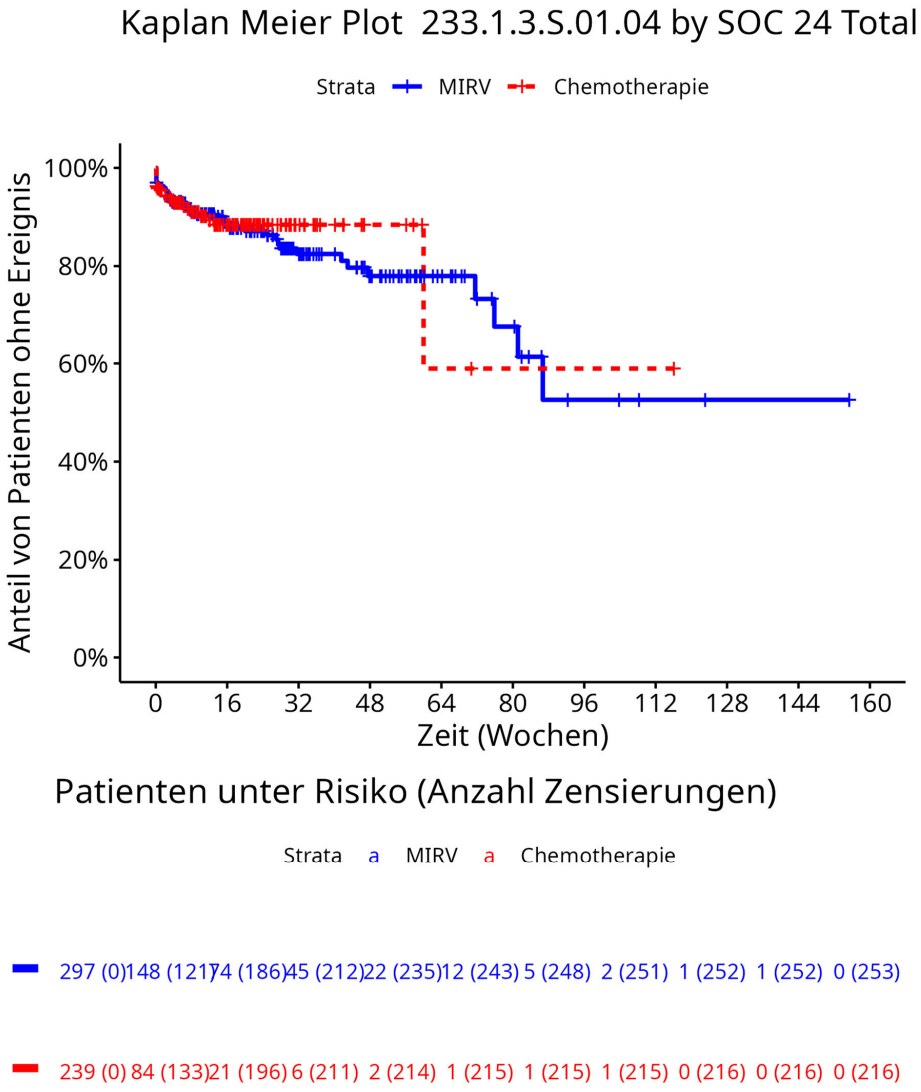
3.86. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gamma-Glutamyltransferase erhöht: Kaplan-Meier-Plot



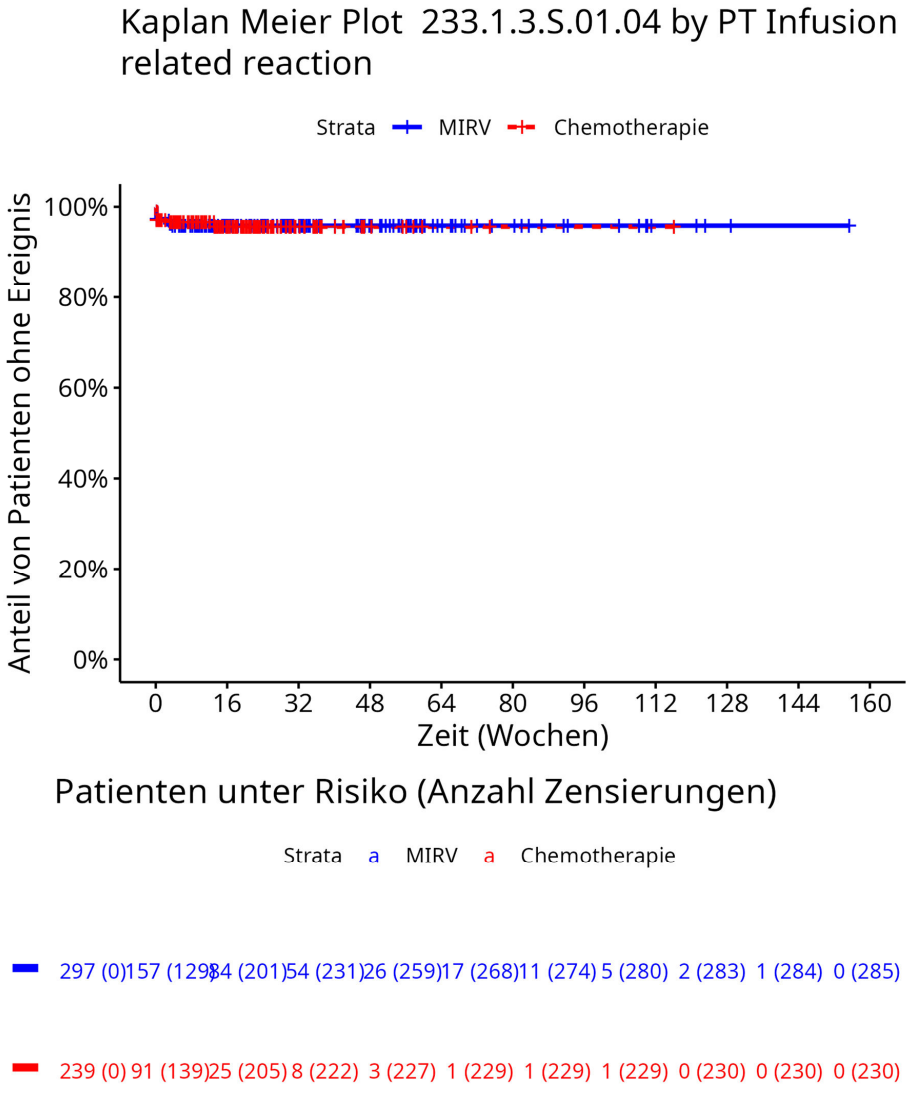
3.87. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gewicht erniedrigt: Kaplan-Meier-Plot



3.88. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



3.89. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.1.5: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse

3.90. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2695
Region	0,2593
Stadium bei der Diagnose	0,1883
BRCA Status	0,6023
Baseline ECOG PS	0,3274
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,8997
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9961
Letztes Platin-freies Intervall	0,4033
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0004
Daten aus Studie	0,1024
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Anämie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,7742
Region	0,2692
Stadium bei der Diagnose	0,0434
BRCA Status	0,9690
Baseline ECOG PS	0,8708
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3545
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1139
Letztes Platin-freies Intervall	0,3448
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0200
Daten aus Studie	0,0206
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Leukopenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9712
Region	0,0400
Stadium bei der Diagnose	0,1930
BRCA Status	0,0679
Baseline ECOG PS	0,7983
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	0,0409
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,6039
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Neutropenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1743
Region	0,2970
Stadium bei der Diagnose	0,9700
BRCA Status	0,6351
Baseline ECOG PS	0,0714
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3938
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1075
Letztes Platin-freies Intervall	0,6922
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2660
Daten aus Studie	0,2235
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Thrombozytopenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,8966
Region	0,5786
Stadium bei der Diagnose	0,6286
BRCA Status	0,0990
Baseline ECOG PS	0,2211
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1550
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,6735
Letztes Platin-freies Intervall	0,1771
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	< 0,0001
Daten aus Studie	0,0267
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Dehydratation: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	0,6706
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,4740
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Hypomagnesiämie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9771
Region	0,8162
Stadium bei der Diagnose	0,3056
BRCA Status	0,5681
Baseline ECOG PS	0,0654
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6182
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2214
Letztes Platin-freies Intervall	0,9291
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,4747
Daten aus Studie	0,1510
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Nervensystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,5423
Region	0,7820
Stadium bei der Diagnose	0,6801
BRCA Status	0,6672
Baseline ECOG PS	0,2470
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1927
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,4805
Letztes Platin-freies Intervall	0,2270
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0025
Daten aus Studie	0,4491
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Parästhesie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	0,5334
Stadium bei der Diagnose	0,6869
BRCA Status	0,5141
Baseline ECOG PS	0,0034
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1637
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,4965
Letztes Platin-freies Intervall	0,1840
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,3125
Daten aus Studie	0,2526
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Augenerkrankungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1404
Region	0,3221
Stadium bei der Diagnose	0,7198
BRCA Status	0,5775
Baseline ECOG PS	0,6659
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2604
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2262
Letztes Platin-freies Intervall	0,9339
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0686
Daten aus Studie	0,3263
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Katarakt: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,5567
Region	0,4720
Stadium bei der Diagnose	0,4916
BRCA Status	0,4982
Baseline ECOG PS	0,1857
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,9291
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,6906
Letztes Platin-freies Intervall	0,0888
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2219
Daten aus Studie	0,2432
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Trockenes Auge: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,8787
Region	0,3815
Stadium bei der Diagnose	0,2018
BRCA Status	0,6080
Baseline ECOG PS	0,5961
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4294
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,4714
Letztes Platin-freies Intervall	0,4273
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,1894
Daten aus Studie	0,9560
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Augenschmerzen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1933
Region	0,1783
Stadium bei der Diagnose	0,6347
BRCA Status	0,5738
Baseline ECOG PS	0,4191
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2419
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1862
Letztes Platin-freies Intervall	0,2532
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2645
Daten aus Studie	0,4964
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Keratitis: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Keratopathie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,4352
Region	0,4973
Stadium bei der Diagnose	0,2331
BRCA Status	0,5367
Baseline ECOG PS	0,3155
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2549
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2078
Letztes Platin-freies Intervall	0,2156
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,3058
Daten aus Studie	0,0353
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Photophobie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1533
Region	0,6735
Stadium bei der Diagnose	0,5091
BRCA Status	0,4970
Baseline ECOG PS	0,3201
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1391
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,8834
Letztes Platin-freies Intervall	0,9660
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0708
Daten aus Studie	0,1947
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Sehen verschwommen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1163
Region	0,0919
Stadium bei der Diagnose	0,8559
BRCA Status	0,2077
Baseline ECOG PS	0,3601
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6956
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0176
Letztes Platin-freies Intervall	0,8190
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,5527
Daten aus Studie	0,9917
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Sehschärfe vermindert: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1697
Region	0,5826
Stadium bei der Diagnose	0,7772
BRCA Status	0,0335
Baseline ECOG PS	0,2272
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2048
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1240
Letztes Platin-freies Intervall	0,2423
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,4291
Daten aus Studie	0,0715
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Dyspnoe: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,0122
Region	0,1146
Stadium bei der Diagnose	0,3841
BRCA Status	0,0100
Baseline ECOG PS	0,9784
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3241
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2627
Letztes Platin-freies Intervall	0,6196
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2244
Daten aus Studie	0,3945
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Epistaxis: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,5031
Region	0,1764
Stadium bei der Diagnose	0,8848
BRCA Status	0,8371
Baseline ECOG PS	0,9659
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,6007
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1575
Letztes Platin-freies Intervall	0,5796
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0304
Daten aus Studie	0,6654
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Pneumonitis: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1955
Region	0,1012
Stadium bei der Diagnose	0,3357
BRCA Status	0,3377
Baseline ECOG PS	0,2022
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3692
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9120
Letztes Platin-freies Intervall	0,5010
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2467
Daten aus Studie	0,1066
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Abdominalschmerz: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1950
Region	0,9668
Stadium bei der Diagnose	0,4084
BRCA Status	0,7404
Baseline ECOG PS	0,5629
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5014
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,6474
Letztes Platin-freies Intervall	0,3993
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,1124
Daten aus Studie	0,4749
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Diarrhö: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,5444
Region	0,6575
Stadium bei der Diagnose	0,2133
BRCA Status	0,7349
Baseline ECOG PS	0,1178
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,7285
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9554
Letztes Platin-freies Intervall	0,2935
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0062
Daten aus Studie	0,3436
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Dünndarmobstruktion: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,1661
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Stomatitis: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,3632
Region	0,7227
Stadium bei der Diagnose	0,3195
BRCA Status	0,7667
Baseline ECOG PS	0,8674
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3426
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2147
Letztes Platin-freies Intervall	0,3781
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7329
Daten aus Studie	0,6933
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2678
Region	0,0903
Stadium bei der Diagnose	0,3662
BRCA Status	0,1215
Baseline ECOG PS	0,0210
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3328
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,4003
Letztes Platin-freies Intervall	0,7586
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,3722
Daten aus Studie	0,1662
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Alopezie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,0945
Region	0,2592
Stadium bei der Diagnose	0,5648
BRCA Status	0,4536
Baseline ECOG PS	0,5077
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,9483
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,3980
Letztes Platin-freies Intervall	0,4231
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7449
Daten aus Studie	0,0325
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Trockene Haut: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9296
Region	0,0450
Stadium bei der Diagnose	0,0146
BRCA Status	0,3071
Baseline ECOG PS	0,4378
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5564
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,7978
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,3346
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Nagelerkrankungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	0,0677
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2734
Daten aus Studie	0,3345
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,6515
Region	0,4728
Stadium bei der Diagnose	0,4198
BRCA Status	0,5095
Baseline ECOG PS	0,3005
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1371
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	0,2653
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7707
Daten aus Studie	0,7895
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Arthralgie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9024
Region	0,3626
Stadium bei der Diagnose	0,6174
BRCA Status	0,1039
Baseline ECOG PS	0,0100
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2604
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2647
Letztes Platin-freies Intervall	0,7462
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,4870
Daten aus Studie	0,5474
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,0045
Region	0,6271
Stadium bei der Diagnose	0,9040
BRCA Status	0,4152
Baseline ECOG PS	0,9848
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,9051
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,7519
Letztes Platin-freies Intervall	0,3925
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2500
Daten aus Studie	0,9486
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Ödem peripher: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,3865
Region	0,0979
Stadium bei der Diagnose	0,3044
BRCA Status	0,0449
Baseline ECOG PS	0,4592
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,8271
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,7051
Letztes Platin-freies Intervall	0,1681
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0293
Daten aus Studie	0,5045
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Aspartataminotransferase erhöht: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1081
Region	0,4250
Stadium bei der Diagnose	0,5866
BRCA Status	0,8235
Baseline ECOG PS	0,6782
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,8984
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9615
Letztes Platin-freies Intervall	0,2177
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7911
Daten aus Studie	0,3413
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

3.91. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Alter			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	39 (25 %)	64 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [61,143; NA]	16,14 [6,857; 31,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,238; 0,539] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	36 (25 %)	55 (56 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,143; NA]	7,00 [4,000; 11,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,175; 0,424] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	14 (9 %)	40 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [28,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,113; 0,397] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	20 (14 %)	38 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	16,14 [8,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,152; 0,466] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	10 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,073; 0,768] 0,0107	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [44,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,047; 0,922] 0,0357	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	20 (13 %)	39 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [64,143; NA]	36,00 [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,177; 0,548] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	13 (9 %)	32 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [18,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,091; 0,344] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	13 (8 %)	18 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,239; 1,050] 0,0635	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	16 (11 %)	18 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,234; 0,941] 0,0333	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	9 (6 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,204; 1,177] 0,1081	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	11 (8 %)	10 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,201; 1,201] 0,1233	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	89 (57 %)	50 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,00 [5,571; 10,143]	24,29 [11,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,62 [1,147; 2,303] 0,0055	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	83 (58 %)	35 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,57 [6,143; 15,143]	14,57 [11,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,54 [1,030; 2,309] 0,0313	
Augenerkrankungen (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	92 (59 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,00 [5,857; 14,143]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,72 [4,754; 15,992] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	84 (59 %)	12 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,14 [7,429; 12,429]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,19 [2,820; 9,554] < 0,0001	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	31 (20 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	85,14 [46,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	17,18 [2,322; 127,144] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	20 (14 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [52,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,38 [0,976; 55,765] 0,0090	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	50 (32 %)	4 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	33,43 [28,000; 98,429]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,89 [3,555; 27,498] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	42 (30 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [24,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	12,11 [2,915; 50,307] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	16 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [111,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0012	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	16 (11 %)	1 (1 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,33 [0,951; 56,444] 0,0119	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	55 (35 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	34,43 [21,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	49,06 [6,778; 355,165] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	39 (27 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [42,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	29 (19 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	102,00 [56,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,97 [2,119; 37,995] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	27 (19 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	78,57 [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	67 (43 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,00 [12,143; 37,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	33,08 [8,089; 135,273] < 0,0001	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	63 (44 %)	4 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,00 [15,571; 35,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,49 [3,438; 26,201] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	24 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	25 (18 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [41,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,43 [1,535; 85,171] 0,0005	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	19 (12 %)	14 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,370; 1,538] 0,4414	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	8 (6 %)	18 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,095; 0,524] 0,0003	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	13 (9 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,023; 0,456] 0,0002	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	9 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,065; 0,730] 0,0092	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	15 (10 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,77 [1,012; 59,726] 0,0087	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	12 (8 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,73 [0,373; 8,014] 0,4593	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	51 (33 %)	19 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [36,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,18 [1,276; 3,714] 0,0028	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	45 (32 %)	20 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [55,000; NA]	NA [30,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,38 [0,802; 2,357] 0,2386	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	42 (27 %)	23 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,31 [0,781; 2,205] 0,2993	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	64 (45 %)	21 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [8,714; NA]	NA [23,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,01 [1,214; 3,322] 0,0044	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	8 (5 %)	19 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	51,57 [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,100; 0,547] 0,0004	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	13 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,037; 0,376] 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	24 (15 %)	57 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [88,143; NA]	16,00 [8,714; 27,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,120; 0,339] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	29 (20 %)	37 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	17,14 [12,143; 22,429]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,183; 0,516] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	26 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,023; 0,253] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	7 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,060; 0,767] 0,0155	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	11 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,490] 0,0002	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	7 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,009; 0,634] 0,0025	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,005; 0,329] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,010; 0,815] 0,0108	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	24 (15 %)	8 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,02 [0,891; 4,578] 0,0781	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	21 (15 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [74,286; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,42 [0,897; 6,532] 0,0601	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	13 (8 %)	9 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,341; 1,939] 0,6440	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	10 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,050; 0,680] 0,0049	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	5 (3 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,069; 0,617] 0,0026	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	9 (6 %)	8 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,55 [0,201; 1,501] 0,2454	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	24 (15 %)	4 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,37 [1,506; 12,672] 0,0016	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	15 (11 %)	6 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,34 [0,512; 3,513] 0,5424	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.92. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Region			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	20 (23 %)	31 (55 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,429; NA]	7,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,133; 0,435] < 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	55 (26 %)	88 (48 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	11,00 [6,857; 20,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,243; 0,489] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	19 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [28,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,066; 0,396] < 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	27 (13 %)	59 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,183; 0,464] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,5689	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	5 (2 %)	15 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [44,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,054; 0,447] 0,0002	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	6 (7 %)	16 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [64,143; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,057; 0,453] 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	27 (13 %)	55 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	36,00 [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,167; 0,435] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	11 (13 %)	13 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,158; 0,866] 0,0213	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	18 (9 %)	23 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,266; 0,957] 0,0349	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
USA	N	86	56

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	6 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,157; 1,533] 0,2274	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	13 (6 %)	16 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,224; 1,012] 0,0530	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	51 (59 %)	22 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,00 [4,429; 8,857]	28,43 [8,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,64 [0,986; 2,716] 0,0506	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	121 (57 %)	63 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,29 [6,286; 15,143]	24,29 [14,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,55 [1,136; 2,107] 0,0048	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,3628	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	14 (7 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,86 [1,086; 21,724] 0,0145	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	53 (62 %)	9 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	5,29 [4,714; 11,143]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,03 [2,451; 10,311] < 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	123 (58 %)	15 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,00 [9,000; 15,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,75 [4,521; 13,296] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	14 (16 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	85,14 [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,59 [0,850; 51,106] 0,0201	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	37 (18 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [52,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,20 [2,201; 119,288] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	33 (38 %)	3 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	33,43 [9,286; NA]	NA [29,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,23 [2,192; 23,866] < 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	59 (28 %)	3 (2 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [32,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,21 [4,124; 42,321] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	111,14 [111,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,33 [1,085; 63,996] 0,0063	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	17 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0028	
Augenerkrankungen: Keratitis (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2912	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	11 (5 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0068	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	22 (26 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [24,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	72 (34 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	49,86 [28,429; 81,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	50,11 [6,948; 361,393] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	22 (26 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	102,00 [46,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	14,35 [1,921; 107,260] 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	34 (16 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	78,57 [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	18,95 [2,575; 139,428] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	43 (50 %)	4 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	13,71 [5,857; 19,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,11 [3,597; 28,440] < 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	87 (41 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,14 [23,000; 39,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	32,28 [7,932; 131,362] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	10 (12 %)	0 (0 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0180	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	39 (18 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [53,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	20,13 [2,746; 147,510] < 0,0001	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	8 (9 %)	12 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [25,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,117; 0,767] 0,0106	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	19 (9 %)	20 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,51 [0,263; 0,977] 0,0429	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	7 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,011; 0,749] 0,0045	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	5 (2 %)	15 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,063; 0,513] 0,0004	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	9 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	71,57 [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0978	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	18 (9 %)	3 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,47 [0,701; 8,679] 0,1247	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	28 (33 %)	10 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,143; NA]	NA [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,76 [0,840; 3,677] 0,1212	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	68 (32 %)	29 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [55,000; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,74 [1,114; 2,704] 0,0121	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	40 (47 %)	12 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,29 [6,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,03 [1,049; 3,929] 0,0272	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	66 (31 %)	32 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,571; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [0,982; 2,313] 0,0558	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	7 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,089; 1,092] 0,0612	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	8 (4 %)	25 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,072; 0,368] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	22 (26 %)	22 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	88,14 [30,429; NA]	22,43 [8,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,218; 0,761] 0,0052	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	31 (15 %)	72 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	16,00 [10,286; 21,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,129; 0,319] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	6 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [32,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,048; 0,849] 0,0232	
Rest der Welt	N	211	183

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	27 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,033; 0,275] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	5 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,040; 1,145] 0,0539	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	13 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,3926	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	1 (0,5 %)	12 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,386] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1078	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	15 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,013; 0,269] < 0,0001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	15 (17 %)	6 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [42,143; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,61 [0,614; 4,226] 0,3192	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	30 (14 %)	7 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,65 [1,148; 6,134] 0,0132	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	6 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,66 [0,219; 1,984] 0,4621	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	9 (4 %)	13 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,136; 0,820] 0,0152	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
USA	N	86	56

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	6 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,040; 0,989] 0,0310	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	12 (6 %)	14 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,162; 0,885] 0,0235	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	9 (10 %)	3 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,38 [0,361; 5,312] 0,6278	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	30 (14 %)	7 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,98 [1,299; 6,842] 0,0046	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.93. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Stadium bei der Diagnose			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	48 (25 %)	79 (47 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [61,143; NA]	12,00 [6,857; 31,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,211; 0,450] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	23 (24 %)	37 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	6,86 [3,000; 12,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,165; 0,483] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	23 (12 %)	47 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [46,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,173; 0,486] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	8 (8 %)	28 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	16,14 [7,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,064; 0,316] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	7 (4 %)	12 (7 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [44,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,112; 0,762] 0,0101	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0150	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	22 (11 %)	50 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	36,00 [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,124; 0,367] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	11 (11 %)	21 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [14,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,141; 0,613] 0,0007	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	16 (8 %)	25 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,192; 0,711] 0,0024	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	13 (13 %)	10 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,352; 1,883] 0,6323	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	12 (6 %)	15 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,242; 1,136] 0,1002	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	8 (8 %)	6 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,167; 1,508] 0,2295	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	118 (61 %)	60 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,00 [5,143; 11,857]	28,43 [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,68 [1,229; 2,309] 0,0009	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	50 (52 %)	24 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,29 [6,143; NA]	19,14 [8,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,35 [0,827; 2,217] 0,2219	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,31 [0,927; 57,562] 0,0155	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,13 [0,232; 19,587] 0,4755	
Augenerkrankungen (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	120 (62 %)	18 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,00 [6,286; 12,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,56 [3,983; 10,800] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	52 (54 %)	6 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,71 [7,857; 15,143]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,45 [3,150; 17,618] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	36 (19 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	85,14 [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,60 [2,048; 36,134] 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	15 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0157	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	64 (33 %)	6 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	57,14 [30,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,66 [3,304; 17,777] < 0,0001	
IV	N	97	68

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	25 (26 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [21,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	20 (10 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [111,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,80 [1,424; 81,932] 0,0012	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	11 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0139	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	70 (36 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	45,29 [24,429; 81,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	23 (24 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [28,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,76 [1,844; 102,685] 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	39 (20 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	102,00 [71,286; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	12,26 [2,939; 51,166] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	16 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [75,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0028	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	91 (47 %)	5 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,43 [14,143; 33,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,34 [6,222; 37,835] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	37 (38 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,43 [13,000; 37,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	25,14 [3,430; 184,206] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	36 (19 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	22,31 [3,043; 163,471] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	11 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0914	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
I-III	N	194	168

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	18 (9 %)	21 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,51 [0,266; 0,968] 0,0394	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	7 (7 %)	11 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,103; 0,736] 0,0090	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	16 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,054; 0,493] 0,0003	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	6 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,025; 0,749] 0,0113	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	17 (9 %)	3 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,14 [0,609; 7,529] 0,2005	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	9 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0846	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	61 (31 %)	28 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [127,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,63 [1,030; 2,570] 0,0328	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	31 (32 %)	11 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [31,571; NA]	NA [29,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [0,888; 3,598] 0,0912	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	74 (38 %)	29 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	72,00 [29,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,96 [1,264; 3,027] 0,0018	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	31 (32 %)	13 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,706; 2,655] 0,3445	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	9 (5 %)	19 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,115; 0,584] 0,0007	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	12 (18 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,024; 0,324] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	32 (16 %)	66 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	15,57 [9,429; 24,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,141; 0,346] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	20 (21 %)	26 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [88,143; NA]	18,14 [10,286; 27,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,180; 0,631] 0,0006	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	6 (3 %)	23 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,058; 0,364] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,007; 0,460] 0,0002	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	14 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [35,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,052; 2,014] 0,2216	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	10 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,021; 0,476] 0,0006	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	7 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	33 (17 %)	9 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [74,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,41 [1,134; 5,130] 0,0147	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	12 (12 %)	4 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,80 [0,572; 5,658] 0,2947	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	12 (7 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,231; 1,264] 0,1560	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	5 (5 %)	7 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,107; 1,123] 0,0752	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	9 (5 %)	14 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,117; 0,719] 0,0059	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	6 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,075; 1,243] 0,0853	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	23 (12 %)	8 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,92 [0,853; 4,341] 0,0995	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	15 (15 %)	2 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,61 [1,045; 20,328] 0,0162	
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population			

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**	
	MIRV	**Chemotherapie**
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020 *Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie* *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.*		

3.94. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
BRCA Status			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	13 (34 %)	17 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	61,14 [17,286; NA]	8,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,179; 0,965] 0,0348	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	62 (24 %)	102 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	10,57 [6,286; 16,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,218; 0,417] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	5 (13 %)	11 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [6,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,104; 0,981] 0,0359	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	29 (11 %)	67 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,154; 0,376] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	4 (11 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [34,000; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,30 [0,116; 14,434] 0,8310	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	3 (1 %)	14 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,029; 0,370] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	7 (18 %)	11 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	64,14 [34,000; NA]	31,14 [14,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,129; 1,056] 0,0549	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	26 (10 %)	60 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,138; 0,357] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	6 (16 %)	2 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,84 [0,327; 10,321] 0,4781	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	23 (9 %)	34 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,240; 0,710] 0,0012	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Dehydratation (PT)			
Positiv	N	38	37

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2689	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	12 (5 %)	1 (0,5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,83 [0,882; 52,867] 0,0171	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	3 (8 %)	3 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,095; 3,342] 0,5249	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	17 (7 %)	19 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,251; 0,957] 0,0371	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	23 (61 %)	12 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	6,00 [3,857; 62,143]	14,86 [8,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,68 [0,804; 3,492] 0,1626	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	149 (58 %)	73 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,29 [6,286; 11,857]	28,43 [14,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,57 [1,187; 2,088] 0,0013	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	2 (5 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1509	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	14 (5 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,24 [0,949; 18,967] 0,0270	
Augenerkrankungen (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	21 (55 %)	2 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,57 [5,000; 44,714]	NA [16,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,28 [1,882; 36,421] 0,0004	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	155 (60 %)	22 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [8,143; 12,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,73 [4,292; 10,548] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	9 (24 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	50,00 [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0793	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	42 (16 %)	2 (1 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	85,14 [52,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,02 [2,407; 41,678] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	12 (32 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	57,14 [27,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,23 [0,905; 57,775] 0,0182	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	80 (31 %)	5 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [30,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,15 [4,506; 27,603] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	5 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [38,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1381	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	27 (10 %)	1 (0,5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [111,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,70 [2,117; 116,445] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Keratitis (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 1,0000	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	12 (5 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0049	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	18 (47 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,86 [8,143; 51,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	76 (29 %)	1 (0,5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [37,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	53,59 [7,442; 385,881] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	7 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [42,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0688	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	49 (19 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	102,00 [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,01 [3,633; 62,015] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	16 (42 %)	0 (0 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [9,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0007	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	114 (44 %)	6 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	23,43 [15,286; 32,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,29 [6,717; 34,804] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	8 (21 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	62,14 [39,857; NA]	NA [16,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,48 [0,141; 15,488] 0,7368	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	41 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	8 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [14,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,007; 0,566] 0,0016	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	26 (10 %)	24 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,327; 1,018] 0,0595	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	3 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,017; 2,044] 0,1335	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	5 (2 %)	19 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,054; 0,404] < 0,0001	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	4 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1776	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	23 (9 %)	3 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,08 [0,905; 10,450] 0,0410	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	13 (34 %)	6 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [18,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,30 [0,460; 3,661] 0,6190	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	83 (32 %)	33 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [127,857; NA]	NA [43,571; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,82 [1,208; 2,741] 0,0030	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	15 (39 %)	7 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [7,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,05 [0,798; 5,250] 0,1275	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	91 (35 %)	37 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,70 [1,156; 2,506] 0,0054	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	3 (8 %)	6 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,046; 0,924] 0,0327	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	9 (3 %)	26 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,078; 0,369] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	6 (16 %)	18 (49 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	8,00 [5,143; 13,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,019; 0,248] < 0,0001	
Negativ/Unbekannt	N	259	202

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	47 (18 %)	76 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	18,29 [14,286; 27,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,197; 0,425] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	9 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [10,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,007; 0,510] 0,0006	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	6 (2 %)	24 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,055; 0,341] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	4 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,86 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0013	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	14 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,021; 0,419] 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2553	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	16 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,013; 0,262] < 0,0001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	5 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0820	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	40 (15 %)	13 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,95 [1,030; 3,684] 0,0317	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	2 (5 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,77 [0,158; 19,874] 0,6339	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	14 (5 %)	18 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,199; 0,838] 0,0142	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
Positiv	N	38	37

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	4 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [20,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0103	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	14 (5 %)	16 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,197; 0,905] 0,0260	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	9 (24 %)	2 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [28,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,80 [0,810; 17,858] 0,0575	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	30 (12 %)	8 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,28 [1,038; 5,008] 0,0280	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.95. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Baseline ECOG PS			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	50 (29 %)	67 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	10,57 [6,571; 31,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,249; 0,531] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	25 (20 %)	49 (48 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,000; NA]	10,86 [5,143; 24,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,172; 0,464] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	18 (10 %)	40 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [46,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,142; 0,447] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	16 (13 %)	36 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	18,86 [10,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,141; 0,470] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	5 (3 %)	10 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,089; 0,792] 0,0135	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [44,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,023; 0,701] 0,0115	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	27 (16 %)	44 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	NA [20,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,177; 0,489] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	27 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,00 [18,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,051; 0,314] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	18 (10 %)	15 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,331; 1,383] 0,2866	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	11 (9 %)	20 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,174; 0,779] 0,0072	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
0	N	174	133

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	7 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,95 [0,358; 2,494] 0,9102	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	9 (7 %)	14 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,123; 0,702] 0,0051	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	105 (60 %)	46 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,00 [5,143; 9,143]	29,14 [14,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,86 [1,311; 2,642] 0,0003	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	67 (54 %)	38 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,86 [5,857; 19,143]	14,29 [8,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,835; 1,881] 0,2710	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	15 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0018	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,024; 3,250] 0,2886	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	110 (63 %)	17 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,57 [6,000; 11,143]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,47 [3,865; 10,842] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	66 (54 %)	7 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,71 [8,286; 18,429]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,57 [3,452; 16,591] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	34 (20 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	85,14 [52,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,58 [1,788; 32,144] 0,0003	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	17 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	53,29 [41,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0056	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	55 (32 %)	3 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [30,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	12,97 [4,041; 41,607] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	37 (30 %)	3 (3 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	37,14 [24,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,99 [2,448; 26,093] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	23 (13 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [111,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,74 [1,837; 102,701] 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	9 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0375	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	57 (33 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	51,00 [39,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	38,14 [5,264; 276,337] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	37 (30 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,86 [21,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	43 (25 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	78,57 [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	12,80 [3,079; 53,178] < 0,0001	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0043	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	84 (48 %)	5 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	18,14 [11,143; 35,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	14,38 [5,818; 35,540] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	46 (37 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	32,00 [23,000; 33,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	30,95 [4,255; 225,177] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	29 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	20 (16 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [41,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,41 [1,381; 78,423] 0,0013	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	13 (7 %)	15 (11 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,187; 0,884] 0,0233	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	14 (11 %)	16 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,216; 0,954] 0,0376	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	11 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,041; 0,601] 0,0021	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	11 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,034; 0,461] 0,0004	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	19 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,58 [0,861; 50,271] 0,0172	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	8 (7 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,83 [0,373; 8,940] 0,4341	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	55 (32 %)	23 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [127,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,63 [0,991; 2,672] 0,0484	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	41 (33 %)	15 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [36,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,02 [1,102; 3,683] 0,0176	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	65 (37 %)	20 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,41 [1,454; 4,003] 0,0003	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	41 (33 %)	22 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	61,57 [29,571; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,17 [0,688; 1,999] 0,5568	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	7 (4 %)	18 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,067; 0,416] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	14 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,061; 0,498] 0,0004	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	27 (16 %)	62 (47 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	14,29 [8,714; 18,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,110; 0,292] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	26 (21 %)	31 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [39,143; NA]	21,14 [14,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,222; 0,679] 0,0008	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	19 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,025; 0,297] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	14 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,053; 0,504] 0,0004	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	15 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,017; 0,343] < 0,0001	
1	N	123	103

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0295	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,019; 0,396] 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0007	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	26 (15 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,26 [0,622; 2,554] 0,5163	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	19 (15 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,93 [1,853; 104,739] 0,0002	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	9 (5 %)	10 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,184; 1,189] 0,1106	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	7 (6 %)	9 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,170; 1,381] 0,1756	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	13 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,170; 0,964] 0,0389	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	6 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,052; 0,948] 0,0344	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	21 (12 %)	5 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,53 [0,944; 6,771] 0,0454	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	18 (15 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,36 [0,866; 6,411] 0,0726	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
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.*		

3.96. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	42 (25 %)	65 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,000; NA]	14,29 [6,857; 24,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,221; 0,491] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	33 (26 %)	54 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [61,143; NA]	8,14 [3,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,184; 0,469] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	15 (9 %)	41 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [18,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,111; 0,374] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	19 (15 %)	37 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	28,00 [12,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,166; 0,519] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	20 (12 %)	38 (29 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,162; 0,497] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	13 (10 %)	33 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	36,00 [18,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,087; 0,366] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	16 (9 %)	15 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,328; 1,386] 0,2858	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	13 (10 %)	21 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,170; 0,734] 0,0041	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	9 (5 %)	10 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,174; 1,125] 0,0877	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	11 (9 %)	12 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,232; 1,242] 0,1470	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	108 (63 %)	44 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	6,86 [4,857; 8,857]	29,14 [14,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,83 [1,281; 2,606] 0,0006	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	64 (51 %)	41 (38 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,43 [6,286; 35,286]	14,29 [8,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,28 [0,861; 1,905] 0,2194	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,01 [0,649; 13,988] 0,1180	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0442	
Augenerkrankungen (SOC)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	103 (60 %)	16 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [7,286; 13,714]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,60 [3,287; 9,525] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	73 (58 %)	8 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [6,714; 12,143]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,29 [4,460; 19,350] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	30 (18 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	58,14 [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,21 [1,371; 76,011] 0,0010	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	21 (17 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,23 [1,764; 99,266] 0,0002	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	52 (30 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [30,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,23 [3,938; 66,916] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	40 (32 %)	4 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	57,14 [22,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,54 [2,682; 21,220] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	18 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	111,14 [111,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0031	
3	N	126	108

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	14 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,21 [1,197; 70,883] 0,0039	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	56 (33 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	49,86 [30,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	35,31 [4,871; 255,879] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	38 (30 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	81,00 [20,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	36 (21 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	78,57 [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,51 [2,268; 39,882] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	20 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	77 (45 %)	3 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [14,143; 33,143]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	18,70 [5,883; 59,410] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	53 (42 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	19,00 [12,857; 56,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,50 [4,834; 49,725] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	29 (17 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [52,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,04 [1,486; 82,045] 0,0006	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	20 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	15 (9 %)	18 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,224; 0,914] 0,0269	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	14 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,208; 1,014] 0,0543	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
1 oder 2	N	171	131

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	13 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,031; 0,421] 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	9 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,057; 0,801] 0,0125	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	15 (9 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,99 [0,433; 9,100] 0,3415	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,80 [0,877; 52,802] 0,0176	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	57 (33 %)	20 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [52,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,89 [1,123; 3,179] 0,0126	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	39 (31 %)	19 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,58 [0,907; 2,760] 0,0992	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	67 (39 %)	23 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,82 [1,125; 2,951] 0,0111	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	39 (31 %)	21 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,55 [0,905; 2,649] 0,1051	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	7 (4 %)	23 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,060; 0,340] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	9 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,094; 0,894] 0,0268	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	33 (19 %)	60 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	14,14 [9,143; 18,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,136; 0,342] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	20 (16 %)	34 (31 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [88,143; NA]	32,14 [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,174; 0,556] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	17 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,043; 0,396] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	16 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [32,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,029; 0,352] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,370] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	6 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,014; 0,955] 0,0142	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	15 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,02 [0,003; 0,192] < 0,0001	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,028; 3,658] 0,3410	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	28 (16 %)	4 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [74,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,94 [1,357; 11,411] 0,0035	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	17 (13 %)	9 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,605; 3,126] 0,4416	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	10 (6 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,180; 1,022] 0,0554	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	7 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,159; 1,498] 0,2097	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	7 (4 %)	10 (8 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,115; 0,942] 0,0334	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	7 (6 %)	10 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,135; 0,998] 0,0470	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	18 (11 %)	5 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,31 [0,850; 6,261] 0,0794	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	21 (17 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,77 [1,035; 7,425] 0,0267	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.97. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	41 (24 %)	75 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,143; NA]	8,14 [4,143; 16,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,201; 0,441] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	34 (27 %)	44 (49 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [61,143; NA]	12,14 [6,286; 31,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,216; 0,553] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	18 (10 %)	55 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	28,00 [10,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,109; 0,327] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	16 (13 %)	23 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [46,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,189; 0,703] 0,0023	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	20 (12 %)	38 (26 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,178; 0,549] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	13 (10 %)	33 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	31,14 [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,083; 0,332] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	17 (10 %)	26 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,232; 0,813] 0,0081	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,273; 1,532] 0,3263	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	15 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,174; 0,887] 0,0231	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	9 (7 %)	7 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,69 [0,254; 1,879] 0,4735	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	99 (57 %)	46 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,00 [6,000; 11,857]	34,14 [12,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,83 [1,288; 2,610] 0,0005	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	73 (59 %)	39 (43 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	6,71 [4,714; 21,143]	14,57 [9,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,30 [0,878; 1,935] 0,1845	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,07 [0,336; 28,073] 0,2759	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [78,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,06 [0,907; 55,045] 0,0159	
Augenerkrankungen (SOC)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	104 (60 %)	13 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [6,286; 11,000]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,53 [5,212; 17,439] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	72 (58 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	15,86 [7,286; 27,857]	NA [32,429; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,80 [2,519; 9,132] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	28 (16 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [41,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,15 [2,047; 112,064] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	23 (19 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	85,14 [51,000; 100,714]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,34 [0,957; 56,221] 0,0110	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	54 (31 %)	3 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	37,14 [28,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,88 [4,326; 44,532] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	38 (31 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [32,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,15 [2,188; 23,374] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	18 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0010	
Nein	N	124	90

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	14 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,84 [0,877; 53,381] 0,0181	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	49 (28 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [34,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	45 (36 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	45,29 [24,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	29,86 [4,102; 217,414] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	30 (17 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	78,57 [75,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	18,46 [2,503; 136,183] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	26 (21 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	102,00 [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	14,40 [1,935; 107,156] 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	80 (46 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	15,29 [12,143; 27,000]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	71,11 [9,883; 511,693] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	50 (40 %)	5 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	33,14 [19,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,78 [2,690; 17,101] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	30 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	19 (15 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [53,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,94 [1,052; 59,903] 0,0061	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	15 (9 %)	21 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,197; 0,778] 0,0069	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,231; 1,245] 0,1508	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
Ja	N	173	149

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	14 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,023; 0,444] 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	8 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,062; 0,769] 0,0130	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	16 (9 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,39 [0,760; 15,121] 0,0659	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	11 (9 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,78 [0,470; 30,486] 0,1411	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	53 (31 %)	25 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,64 [1,011; 2,660] 0,0404	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	43 (35 %)	14 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [52,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,91 [1,035; 3,542] 0,0306	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	62 (36 %)	28 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [32,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,78 [1,130; 2,796] 0,0106	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	44 (35 %)	16 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,59 [0,888; 2,848] 0,1082	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	8 (5 %)	16 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,120; 0,688] 0,0037	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	16 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,034; 0,316] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	22 (13 %)	52 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	18,29 [14,000; 27,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,131; 0,373] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	31 (25 %)	42 (47 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [88,143; NA]	13,43 [8,000; 20,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,162; 0,446] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	15 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,047; 0,457] 0,0002	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	18 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,026; 0,301] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	8 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,009; 0,625] 0,0018	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,467] 0,0002	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	24 (14 %)	6 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,78 [1,116; 6,932] 0,0174	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	21 (17 %)	7 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [74,286; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,71 [0,715; 4,067] 0,2117	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	14 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,228; 1,186] 0,1192	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	5 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,117; 1,519] 0,1915	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	8 (5 %)	12 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,158; 0,993] 0,0451	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	8 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [82,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,077; 0,852] 0,0224	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	22 (13 %)	6 (4 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,45 [0,984; 6,114] 0,0389	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	17 (14 %)	4 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,54 [0,847; 7,595] 0,0703	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.98. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Letztes Platin-freies Intervall			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	27 (24 %)	51 (49 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [NA; NA]	8,14 [4,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,202; 0,525] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	48 (26 %)	68 (51 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	12,14 [6,143; 24,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,209; 0,454] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	9 (8 %)	29 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [28,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,095; 0,434] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	25 (14 %)	49 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [13,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,160; 0,434] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	5 (5 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0047	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	7 (4 %)	10 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [44,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,101; 0,771] 0,0128	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	13 (12 %)	31 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [NA; NA]	NA [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,150; 0,555] 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	20 (11 %)	40 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,00 [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,121; 0,383] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	10 (9 %)	16 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,236; 1,156] 0,1034	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	19 (10 %)	20 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,242; 0,903] 0,0239	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	10 (9 %)	12 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,254; 1,397] 0,2325	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	10 (5 %)	10 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,174; 1,092] 0,0783	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	58 (52 %)	38 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,29 [6,143; 62,143]	14,57 [8,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,32 [0,870; 2,001] 0,1889	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	114 (62 %)	47 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	7,00 [5,143; 10,429]	28,43 [14,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,81 [1,287; 2,559] 0,0004	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0603	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	12 (6 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,27 [0,712; 14,982] 0,0867	
Augenerkrankungen (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	63 (56 %)	10 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [5,857; 15,143]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,24 [3,187; 12,222] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	113 (61 %)	14 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [7,857; 13,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,14 [4,081; 12,504] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	16 (14 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [51,000; NA]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,78 [1,089; 20,976] 0,0127	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	35 (19 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	85,14 [50,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	36 (32 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	28,14 [19,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,19 [3,648; 63,266] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	56 (30 %)	4 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [33,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,62 [3,105; 23,915] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	12 (11 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,14 [1,181; 70,750] 0,0045	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	20 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [111,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0026	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	34 (30 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [20,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	28,80 [3,937; 210,735] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	60 (32 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	49,86 [34,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	22 (20 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [56,571; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,73 [2,246; 124,595] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	34 (18 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,97 [2,302; 125,015] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	44 (39 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	19,00 [12,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	21,30 [5,154; 88,075] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	86 (46 %)	4 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,00 [14,143; 33,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	15,21 [5,567; 41,580] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [51,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,61 [1,533; 87,883] 0,0007	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	32 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [52,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	10 (9 %)	13 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,208; 1,129] 0,0911	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	17 (9 %)	19 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,230; 0,876] 0,0195	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	8 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,012; 0,746] 0,0037	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	5 (3 %)	14 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,055; 0,477] 0,0003	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	9 (8 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,50 [0,688; 44,021] 0,0480	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	18 (10 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,58 [0,575; 11,583] 0,1683	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	32 (29 %)	18 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [29,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,55 [0,863; 2,779] 0,1368	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	64 (35 %)	21 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [52,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,91 [1,157; 3,163] 0,0083	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	39 (35 %)	22 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [32,857; NA]	NA [31,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,32 [0,770; 2,259] 0,3095	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	67 (36 %)	22 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [72,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,03 [1,249; 3,312] 0,0027	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	17 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,039; 0,363] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	8 (4 %)	15 (11 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,106; 0,622] 0,0018	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	18 (16 %)	44 (42 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	14,14 [8,714; 22,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,122; 0,390] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	35 (19 %)	50 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [88,143; NA]	20,14 [14,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,185; 0,463] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	17 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,017; 0,325] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	5 (3 %)	16 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,057; 0,446] 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,010; 0,746] 0,0075	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,357] < 0,0001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	13 (12 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,17 [0,765; 6,175] 0,1275	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	32 (17 %)	8 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [74,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,16 [0,976; 4,767] 0,0431	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	12 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,105; 0,776] 0,0108	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	10 (5 %)	7 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,311; 2,228] 0,7168	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	14 (13 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,067; 0,533] 0,0007	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	9 (5 %)	6 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,275; 2,391] 0,7050	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	12 (11 %)	5 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,65 [0,571; 4,747] 0,3423	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	27 (15 %)	5 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,23 [1,234; 8,456] 0,0073	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.99. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	35 (29 %)	26 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	93,14 [45,000; NA]	31,14 [16,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,361; 1,057] 0,0819	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	26 (22 %)	51 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,143; NA]	7,14 [4,000; 14,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,167; 0,447] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	14 (23 %)	42 (78 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	2,14 [1,857; 3,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,063; 0,232] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	10 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [46,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,61 [0,260; 1,454] 0,2732	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	14 (12 %)	38 (40 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [10,857; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,118; 0,417] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	30 (56 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	6,29 [3,714; 16,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,046; 0,250] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	17 (14 %)	16 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,201; 0,867] 0,0200	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	10 (9 %)	31 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,099; 0,418] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	24 (44 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	11,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,058; 0,355] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	16 (13 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,71 [1,005; 59,176] 0,0089	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	9 (8 %)	3 (3 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,35 [0,619; 8,954] 0,1866	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	4 (7 %)	32 (59 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	2,71 [2,143; 19,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,025; 0,199] < 0,0001	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	7 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,078; 0,966] 0,0391	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	13 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	73,14 [62,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,253; 1,311] 0,1872	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	3 (5 %)	2 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,143; 5,188] 0,8717	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	63 (52 %)	20 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	15,14 [6,714; 36,143]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,01 [1,208; 3,356] 0,0048	
Paclitaxel	N	116	95

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	75 (65 %)	55 (58 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	6,00 [4,429; 7,000]	8,43 [6,143; 11,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,09 [0,763; 1,544] 0,6475	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	34 (56 %)	10 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,29 [3,857; 35,286]	NA [34,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,77 [1,797; 7,910] 0,0001	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	10 (8 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,49 [0,530; 11,733] 0,2082	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0421	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,4250	
Augenerkrankungen (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	75 (62 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [7,714; 13,286]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,96 [2,623; 9,377] < 0,0001	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	67 (58 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [5,857; 14,143]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,34 [3,393; 11,848] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	34 (56 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,14 [5,286; 18,429]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	35,21 [4,797; 258,514] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	32 (27 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,14 [44,714; 100,714]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,45 [1,286; 23,117] 0,0035	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [53,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0062	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0751	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	36 (30 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,143; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,84 [1,787; 19,070] 0,0002	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	37 (32 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [21,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,60 [3,556; 37,823] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	19 (31 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	68,57 [18,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	14 (12 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [111,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,20 [0,669; 40,468] 0,0485	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	14 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0009	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	4 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0242	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	42 (35 %)	1 (1 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	45,29 [24,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	20,84 [2,862; 151,830] < 0,0001	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	36 (31 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [25,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	16 (26 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [15,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	21 (18 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	102,00 [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,31 [0,990; 18,741] 0,0196	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	22 (19 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	75,29 [75,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	13 (21 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0021	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
	N	120	90

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Ereignisse, n (%)	56 (47 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [13,000; 33,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	33,13 [4,583; 239,544] < 0,0001	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	49 (42 %)	4 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,00 [12,857; 43,000]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	11,68 [4,172; 32,692] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	25 (41 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	18,14 [10,571; NA]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	24,03 [3,253; 177,593] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	27 (22 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	62,14 [45,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0019	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	16 (14 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [53,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,27 [1,333; 79,079] 0,0022	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0273	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	8 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,77 [0,305; 1,941] 0,5823	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	17 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [48,286; NA]	NA [33,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,124; 0,676] 0,0029	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	7 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,039; 0,954] 0,0257	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,90 [0,157; 5,219] 0,9111	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	18 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,005; 0,290] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	2 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,033; 4,155] 0,4025	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	14 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0457	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	9 (8 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,17 [0,431; 10,895] 0,3216	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	4 (7 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [0,198; 16,092] 0,5851	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	39 (32 %)	19 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [52,857; NA]	NA [29,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,11 [0,630; 1,952] 0,7191	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	39 (34 %)	13 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,65 [1,402; 4,996] 0,0014	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	18 (30 %)	7 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [17,143; NA]	NA [30,143; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,90 [0,788; 4,605] 0,1371	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	40 (33 %)	9 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,45 [1,172; 5,104] 0,0099	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	39 (34 %)	29 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,286; NA]	NA [23,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,623; 1,663] 0,9426	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	27 (44 %)	6 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,29 [6,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,37 [1,791; 10,652] 0,0002	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	16 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [31,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,057; 0,391] < 0,0001	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,058; 0,608] 0,0023	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	4 (7 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,054; 1,660] 0,1522	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	25 (21 %)	36 (40 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [NA; NA]	12,14 [8,429; 22,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,130; 0,402] < 0,0001	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	21 (18 %)	51 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	12,29 [7,286; 16,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,124; 0,365] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	7 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	88,14 [88,143; NA]	58,29 [32,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,61 [0,193; 1,947] 0,4080	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	4 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,011; 0,882] 0,0169	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	26 (27 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,047; 0,329] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	3 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [32,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,033; 4,109] 0,3986	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,027; 7,325] 0,5758	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,492] 0,0003	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	16 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,009; 0,198] < 0,0001	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,2918	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	19 (16 %)	6 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [74,286; NA]	NA [38,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,48 [0,572; 3,833] 0,4071	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	16 (14 %)	4 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,79 [0,907; 8,574] 0,0536	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	10 (16 %)	3 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,11 [0,834; 11,620] 0,0672	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	8 (7 %)	5 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,71 [0,229; 2,218] 0,5634	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	8 (7 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [57,286; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,120; 0,906] 0,0253	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1337	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	7 (6 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,260; 4,364] 0,9298	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	16 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [49,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,020; 0,389] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,051; 13,060] 0,8855	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	18 (15 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,37 [0,980; 11,576] 0,0286	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	5 (5 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,80 [0,633; 5,121] 0,2531	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	8 (13 %)	2 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,61 [0,551; 12,353] 0,1883	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.100. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Daten aus Studie			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	49 (22 %)	105 (51 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	8,29 [6,286; 16,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,200; 0,400] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	26 (33 %)	14 (44 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	61,14 [24,143; NA]	16,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,237; 0,891] 0,0275	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	21 (10 %)	71 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	46,86 [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,116; 0,314] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	13 (16 %)	7 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [13,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,57 [0,228; 1,442] 0,2521	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	3 (1 %)	11 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [44,143; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,043; 0,599] 0,0021	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	4 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,075; 1,208] 0,0994	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	25 (11 %)	60 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [93,143; NA]	NA [31,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,170; 0,437] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	8 (10 %)	11 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [64,143; NA]	24,14 [3,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,051; 0,380] 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	18 (8 %)	34 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,215; 0,687] 0,0009	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,63 [0,357; 7,461] 0,5053	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypomagnesiämie (PT)			
MIRASOL	N	218	207

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	10 (5 %)	18 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,167; 0,817] 0,0112	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	10 (13 %)	4 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [20,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,279; 2,836] 0,8434	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	117 (54 %)	70 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [7,000; 17,143]	28,43 [12,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,52 [1,128; 2,043] 0,0053	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	55 (70 %)	15 (47 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	4,14 [3,143; 5,571]	14,57 [6,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [1,008; 3,187] 0,0368	
Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	11 (5 %)	1 (0,5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,06 [1,168; 70,232] 0,0049	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	5 (6 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [78,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,43 [0,159; 12,783] 0,7433	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Augenerkrankungen (SOC)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	125 (57 %)	18 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [8,143; 13,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,66 [4,666; 12,573] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	51 (65 %)	6 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,14 [5,143; 15,857]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,59 [1,965; 10,735] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Katarakt (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	37 (17 %)	1 (0,5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [52,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	20,11 [2,744; 147,402] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	14 (18 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	50,00 [39,143; NA]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,32 [0,433; 25,429] 0,1699	
Augenerkrankungen: Trockenes Auge (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	64 (29 %)	5 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [37,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,52 [4,229; 26,183] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	28 (35 %)	1 (3 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [24,143; NA]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,52 [1,430; 77,340] 0,0006	
Augenerkrankungen: Augenschmerzen (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	21 (10 %)	1 (0,5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	14,73 [1,970; 110,227] 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	111,14 [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0614	
Augenerkrankungen: Keratitis (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	11 (5 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0065	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,4447	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	72 (33 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	58,14 [37,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	22 (28 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	39,14 [28,429; NA]	NA [27,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,15 [1,097; 60,527] 0,0041	
Augenerkrankungen: Photophobie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	42 (19 %)	1 (0,5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	29,87 [4,103; 217,434] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	14 (18 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	102,00 [56,571; NA]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,05 [0,523; 31,342] 0,1038	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	94 (43 %)	5 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,14 [15,143; 39,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	17,28 [7,023; 42,521] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	36 (46 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	19,00 [11,143; 30,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	16,74 [2,292; 122,255] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	29 (13 %)	0 (0 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	20 (25 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	39,86 [31,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,08 [0,814; 45,360] 0,0195	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	17 (8 %)	27 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,209; 0,724] 0,0024	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	10 (13 %)	5 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [18,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,66 [0,223; 1,931] 0,4563	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Epistaxis (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	19 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,045; 0,403] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	3 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,038; 1,378] 0,1058	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Pneumonitis (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	17 (8 %)	1 (0,5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,79 [1,157; 66,814] 0,0040	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	10 (13 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	84,14 [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,11 [0,234; 5,262] 0,8955	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	68 (31 %)	32 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	127,86 [127,857; NA]	NA [43,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,80 [1,179; 2,755] 0,0052	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	28 (35 %)	7 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [24,143; NA]	NA [26,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,54 [0,672; 3,537] 0,2876	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	63 (29 %)	37 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,51 [1,006; 2,274] 0,0436	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	43 (54 %)	7 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	20,71 [3,429; 61,571]	NA [18,857; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,50 [1,122; 5,574] 0,0130	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	10 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,076; 0,807] 0,0136	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0212	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	8 (4 %)	23 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [51,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,090; 0,472] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	9 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [11,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,043; 0,461] 0,0006	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	37 (17 %)	76 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	134,14 [88,143; NA]	18,29 [13,429; 27,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,186; 0,423] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32

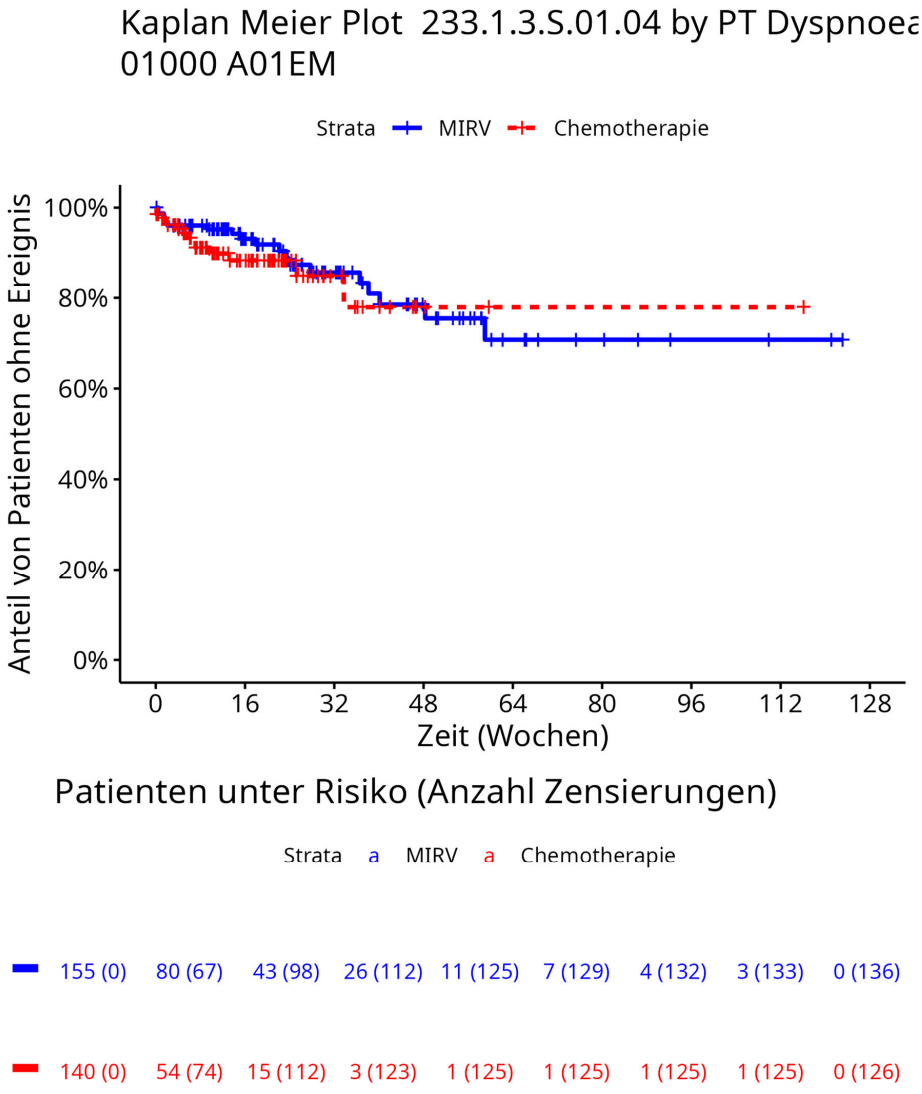
MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	16 (20 %)	18 (56 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,857; NA]	10,29 [6,286; 17,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,091; 0,363] < 0,0001	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Alopezie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	3 (1 %)	29 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,020; 0,223] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	4 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [32,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,075; 1,238] 0,1051	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Trockene Haut (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	16 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,019; 0,361] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0186	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Nagelerkrankungen (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	11 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,026; 0,530] 0,0008	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0783	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	1 (0,5 %)	11 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,008; 0,514] 0,0003	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	6 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	28,14 [21,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,005; 0,373] 0,0003	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	34 (16 %)	11 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,27 [1,142; 4,527] 0,0134	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [74,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,71 [0,373; 7,828] 0,4656	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)			
MIRASOL	N	218	207

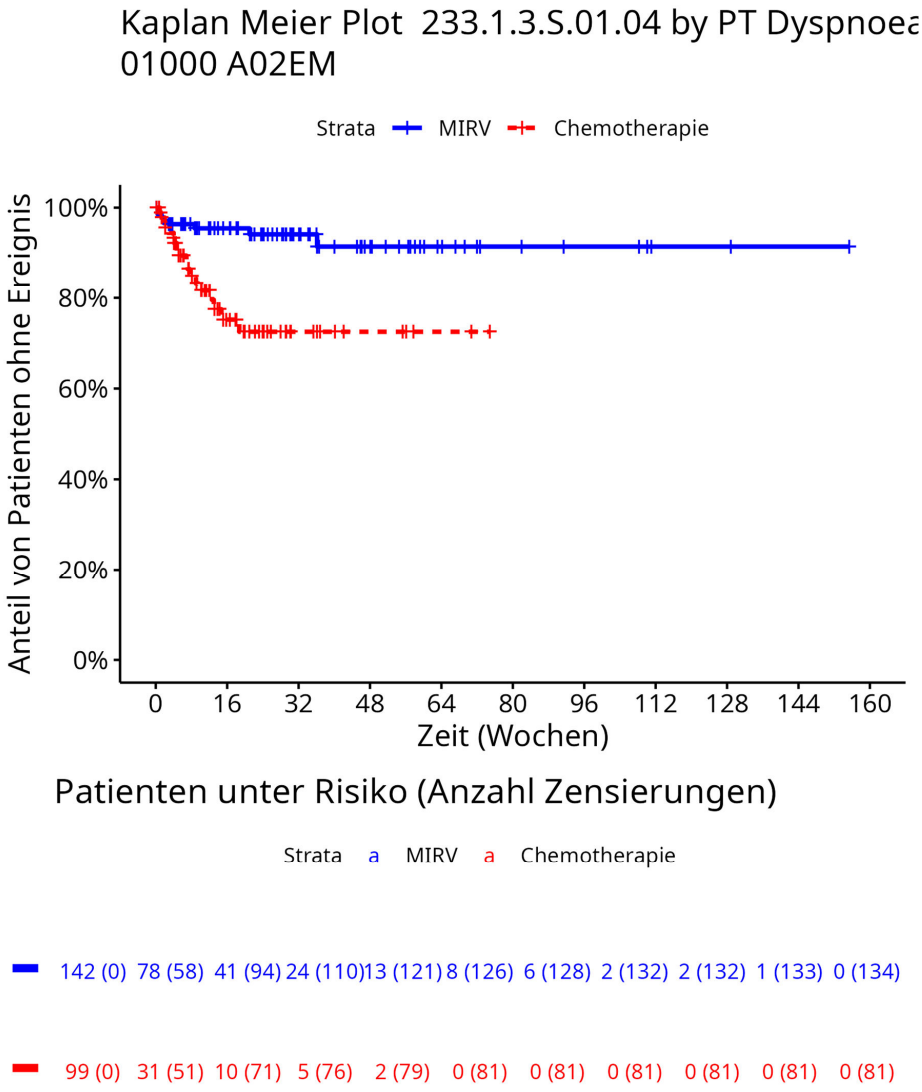
MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	11 (5 %)	16 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	119,57 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,193; 0,933] 0,0307	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	5 (6 %)	3 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [29,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,118; 2,148] 0,3704	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ödem peripher (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	11 (5 %)	18 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,161; 0,763] 0,0068	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [82,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,031; 1,756] 0,1714	
Untersuchungen: Aspartataminotransferase erhöht (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	25 (11 %)	9 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,12 [0,988; 4,563] 0,0427	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	14 (18 %)	1 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,30 [0,696; 40,299] 0,0400	

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**	
	MIRV	**Chemotherapie**
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population *Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020* *Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie* *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.*		

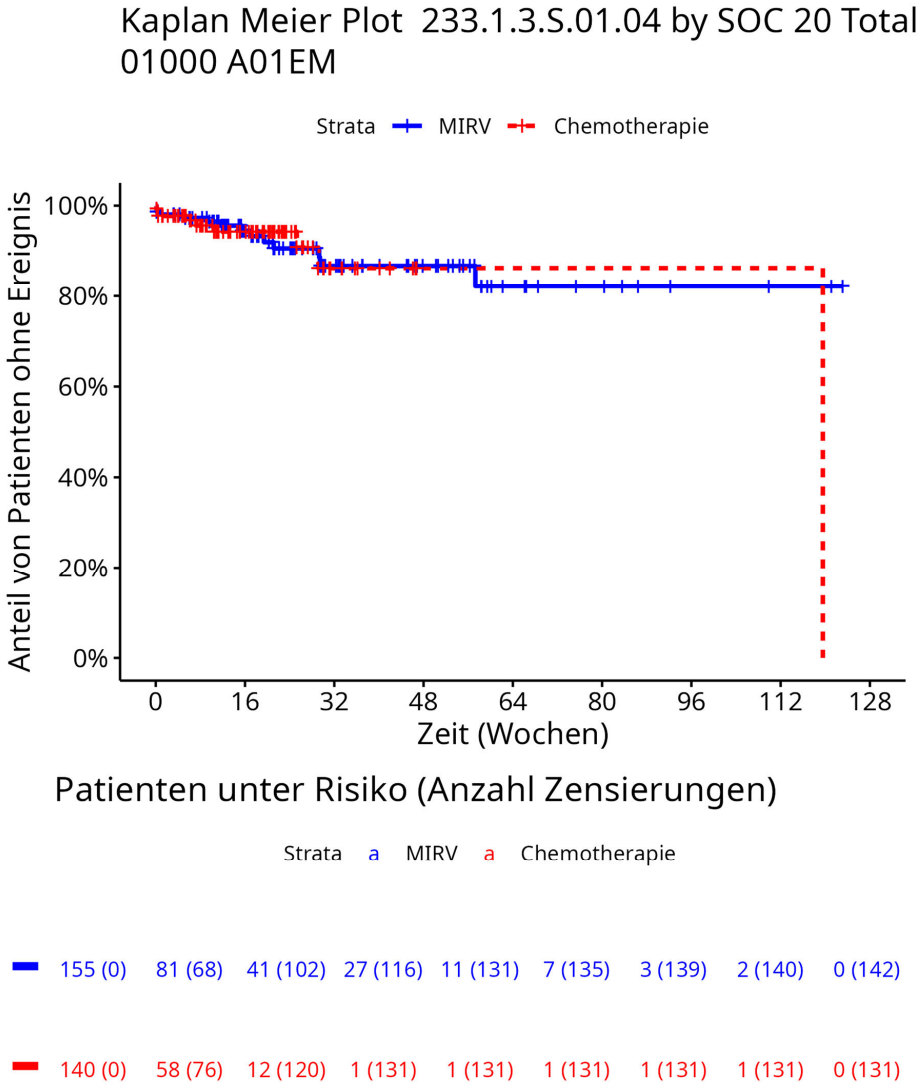
3.100.1. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Dyspnoe : Alter : < 65 Jahre



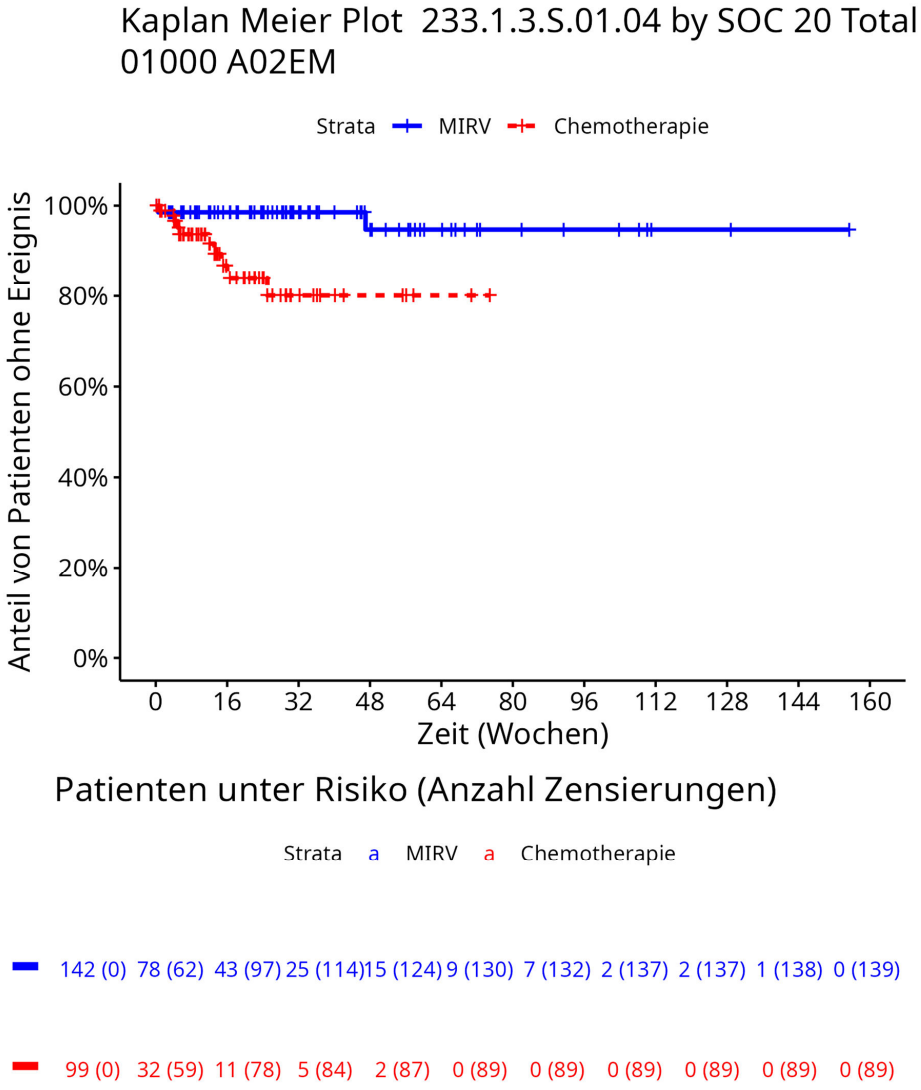
3.100.2. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Dyspnoe : Alter : ≥ 65 Jahre



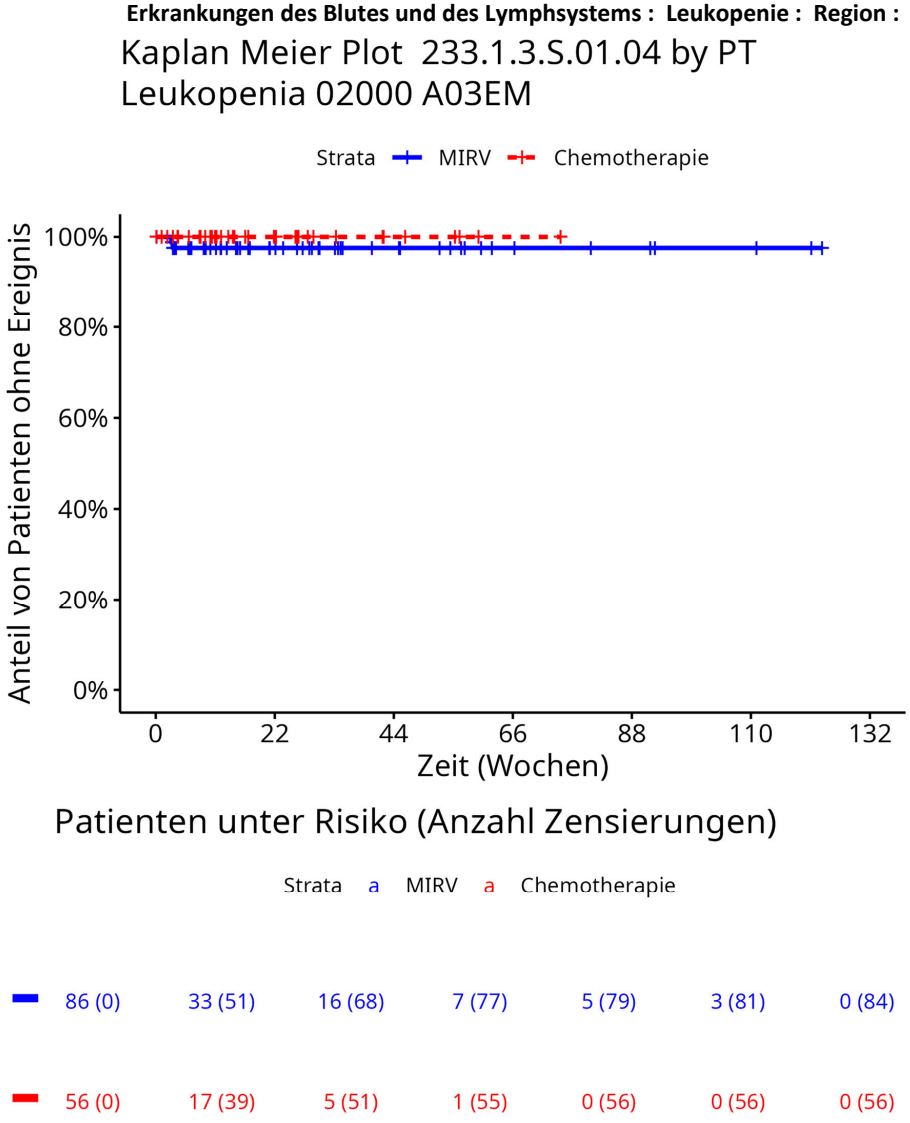
3.100.3. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse : Gesamt SOC : Alter : < 65 Jahre



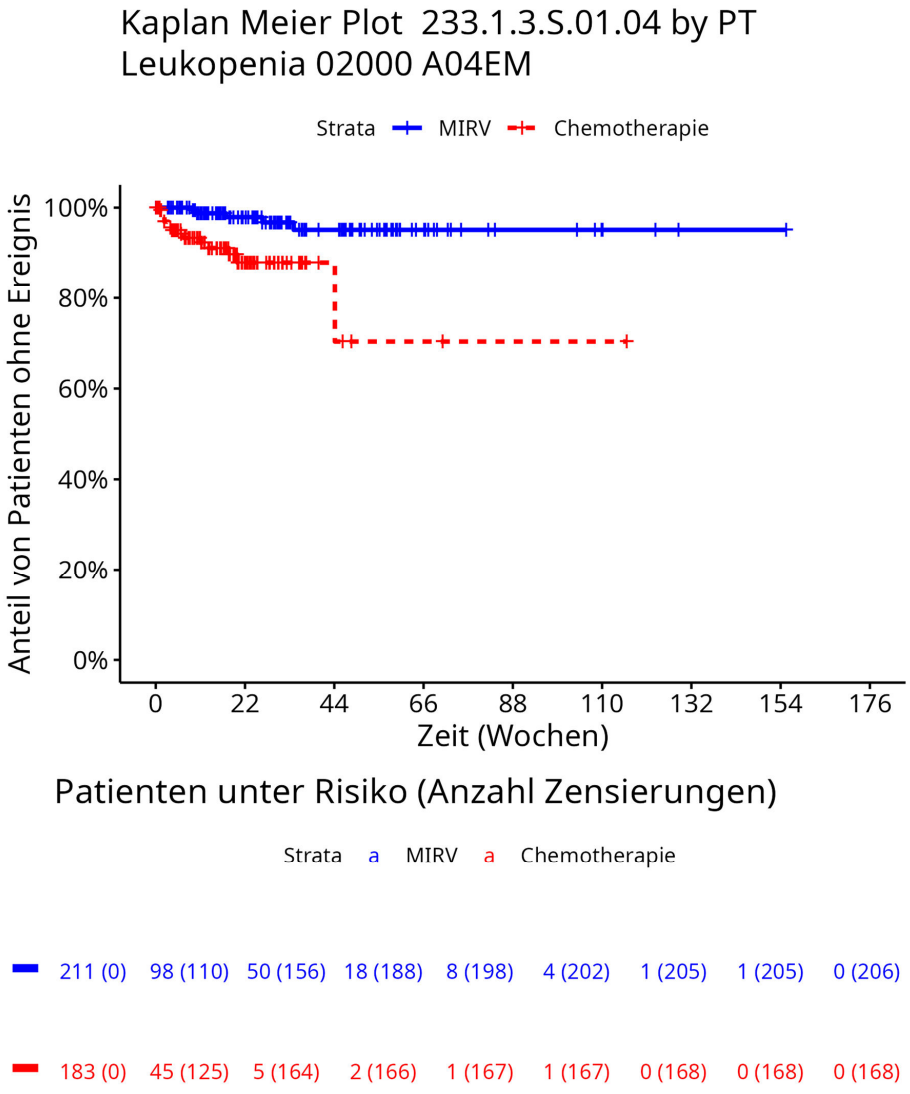
3.100.4. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse : Gesamt SOC : Alter : ≥ 65 Jahre



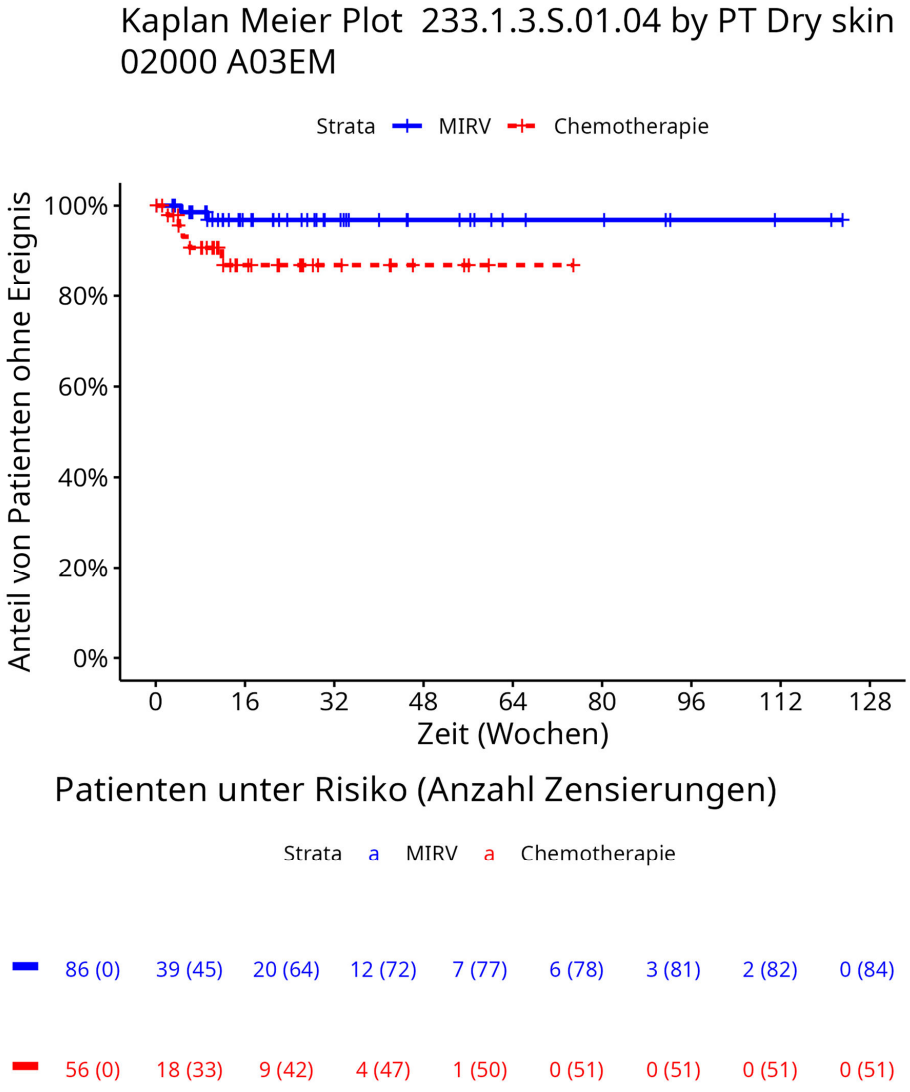
3.100.5. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Leukopenie : Region : USA



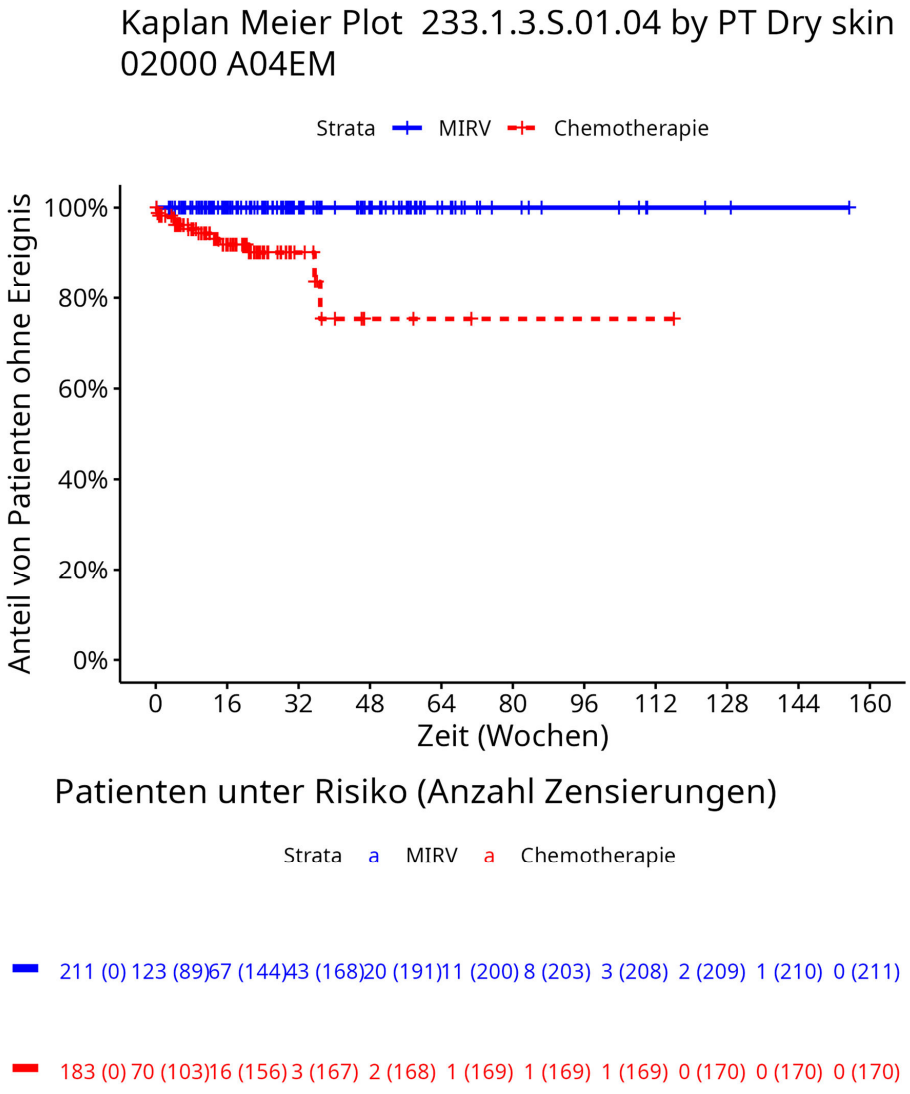
3.100.6. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Leukopenie : Region : Rest der Welt



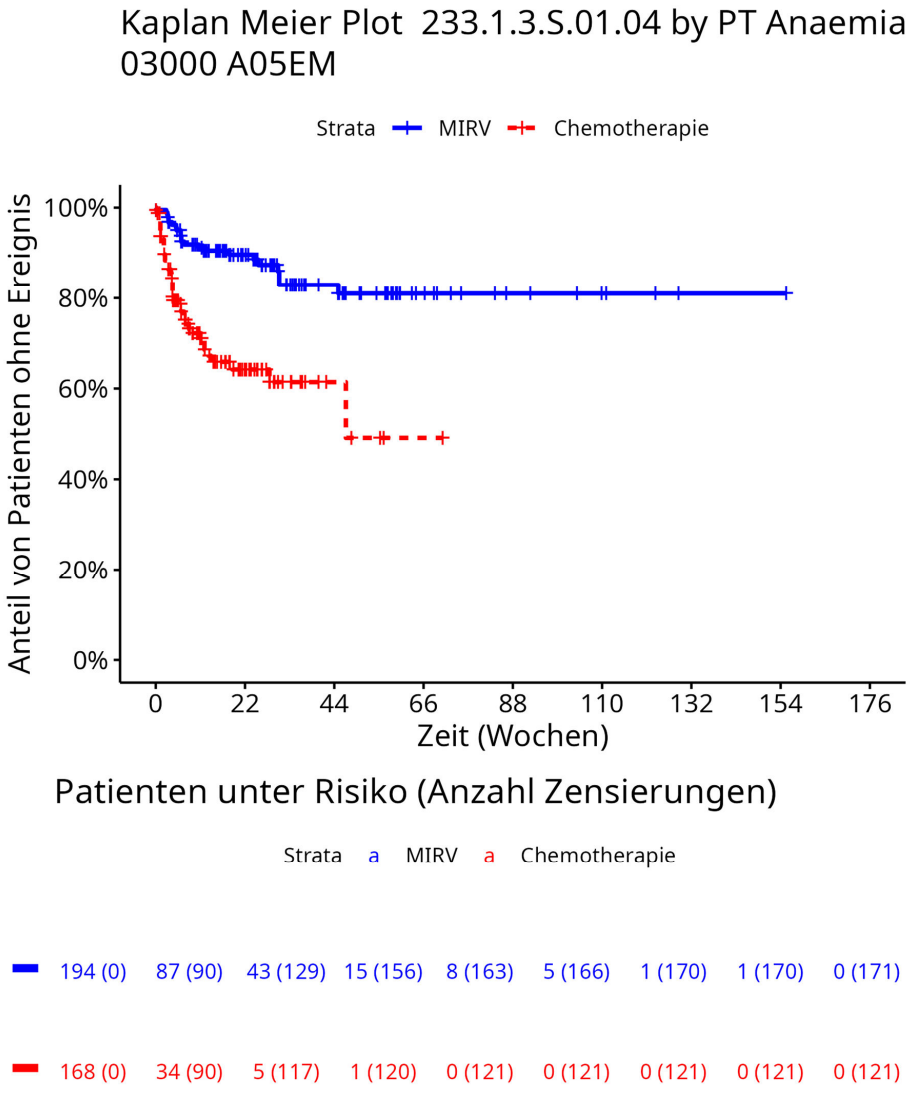
3.100.7. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Trockene Haut : Region : USA



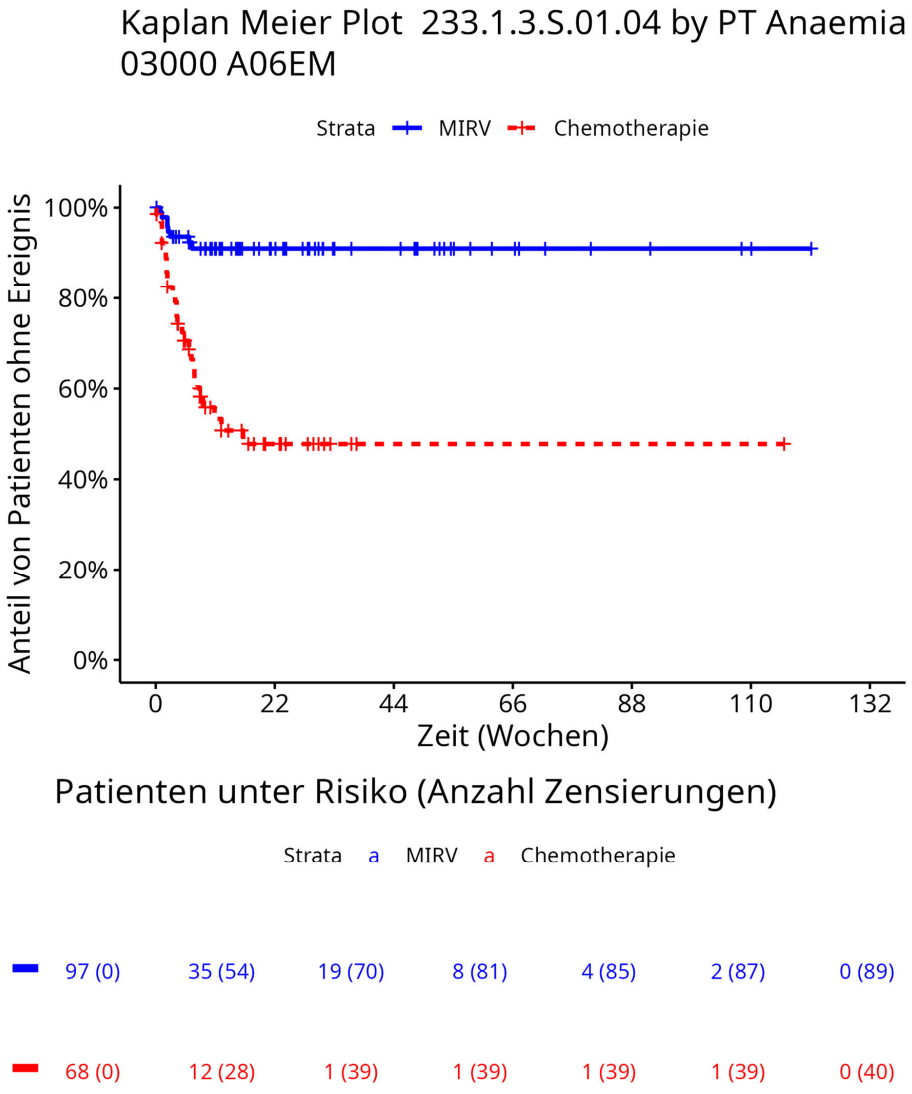
3.100.8. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Trockene Haut : Region : Rest der Welt



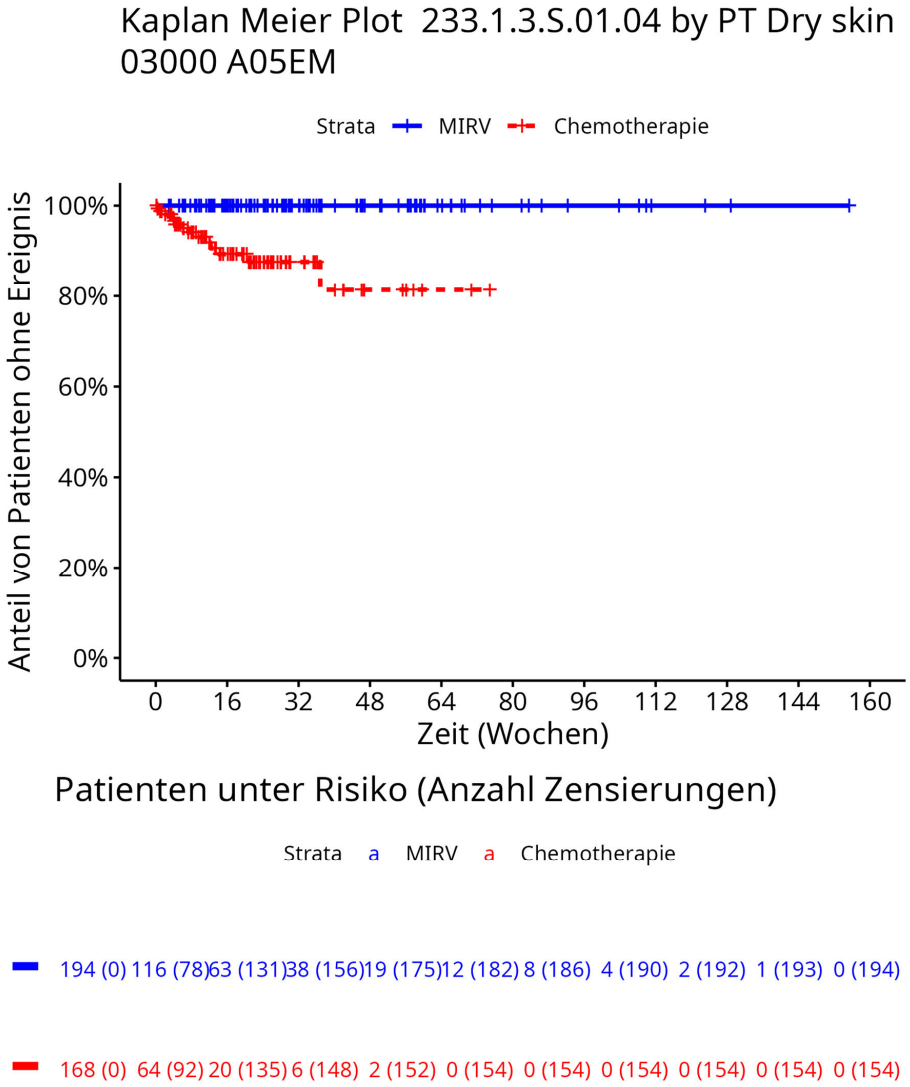
3.100.9. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : Stadium bei der Diagnose : I-III



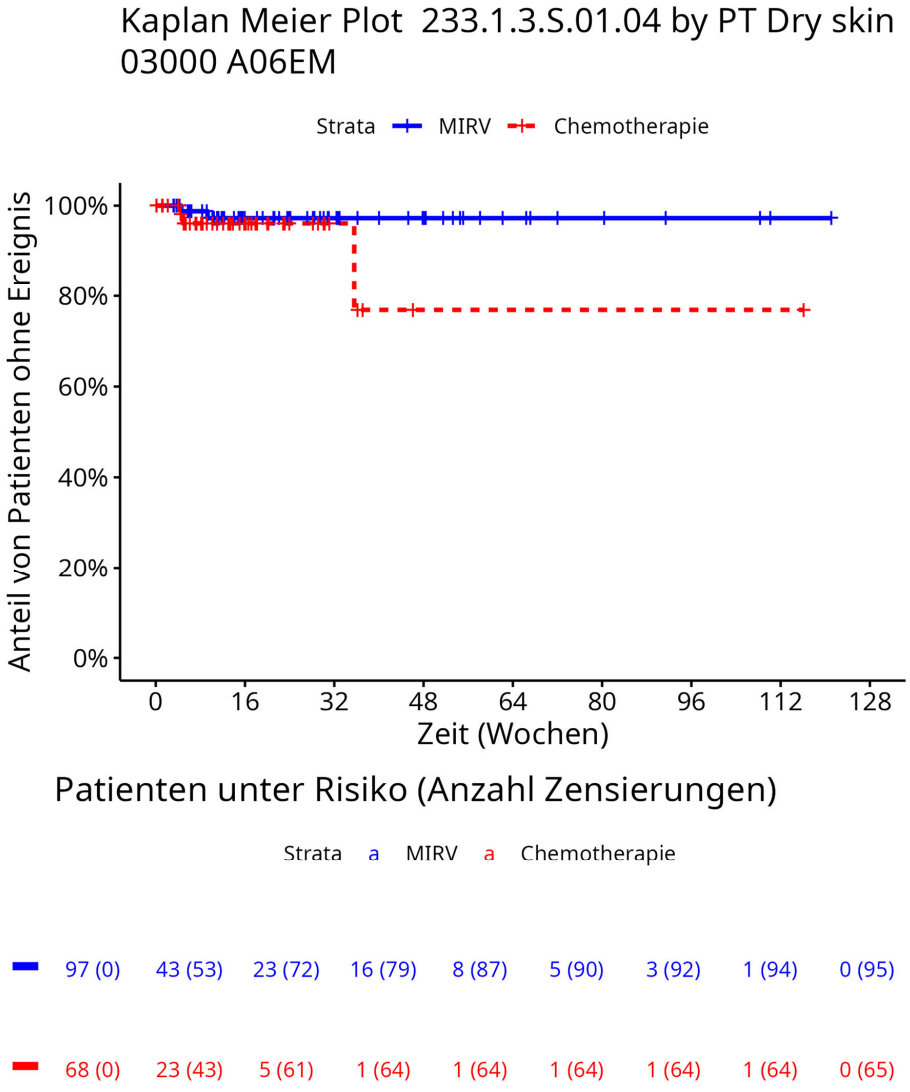
3.100.10. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : Stadium bei der Diagnose : IV



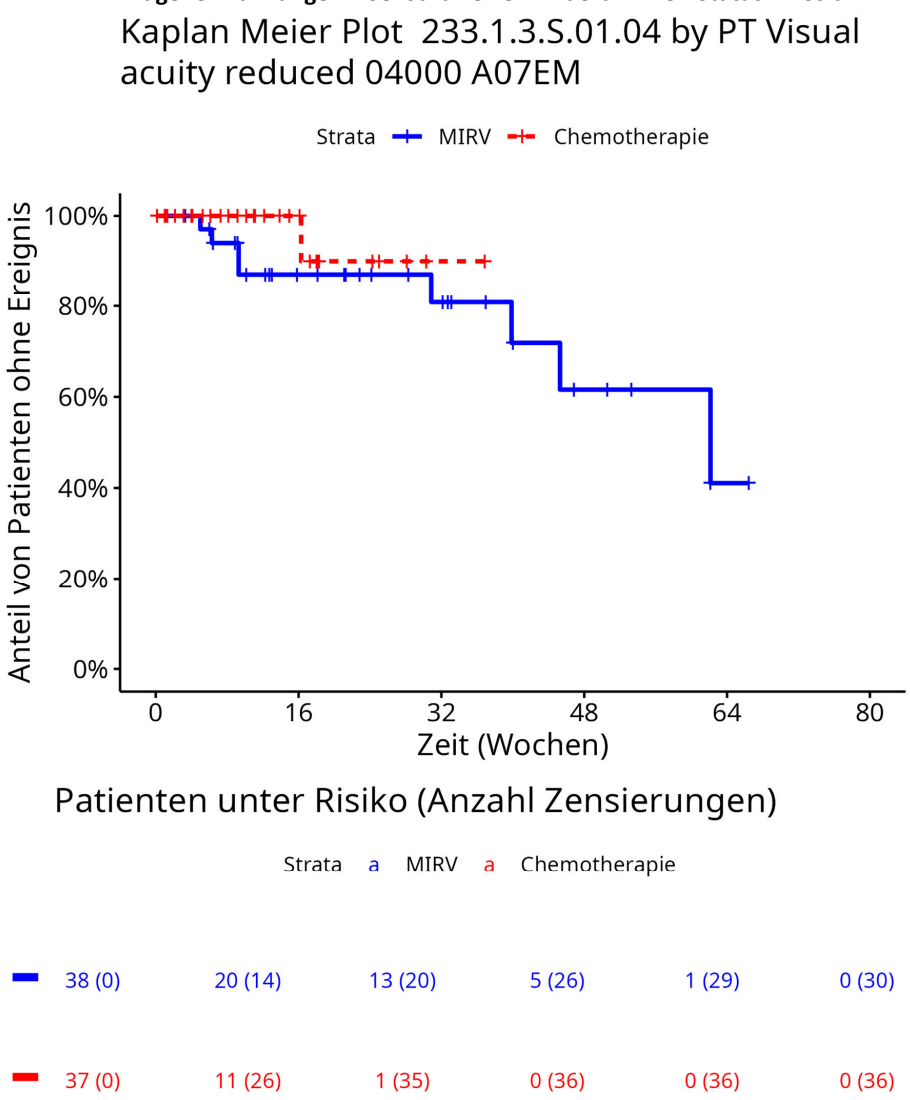
3.100.11. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Trockene Haut : Stadium bei der Diagnose : I-III



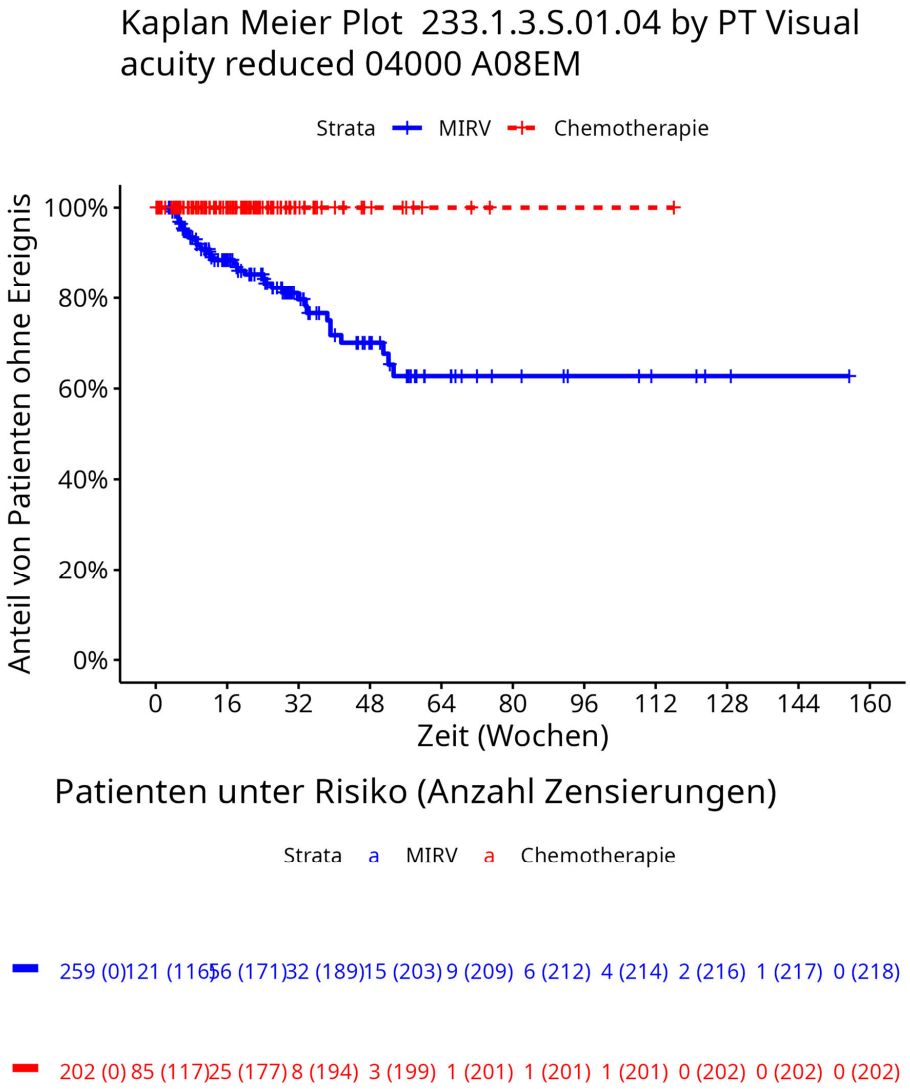
3.100.12. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Trockene Haut : Stadium bei der Diagnose : IV



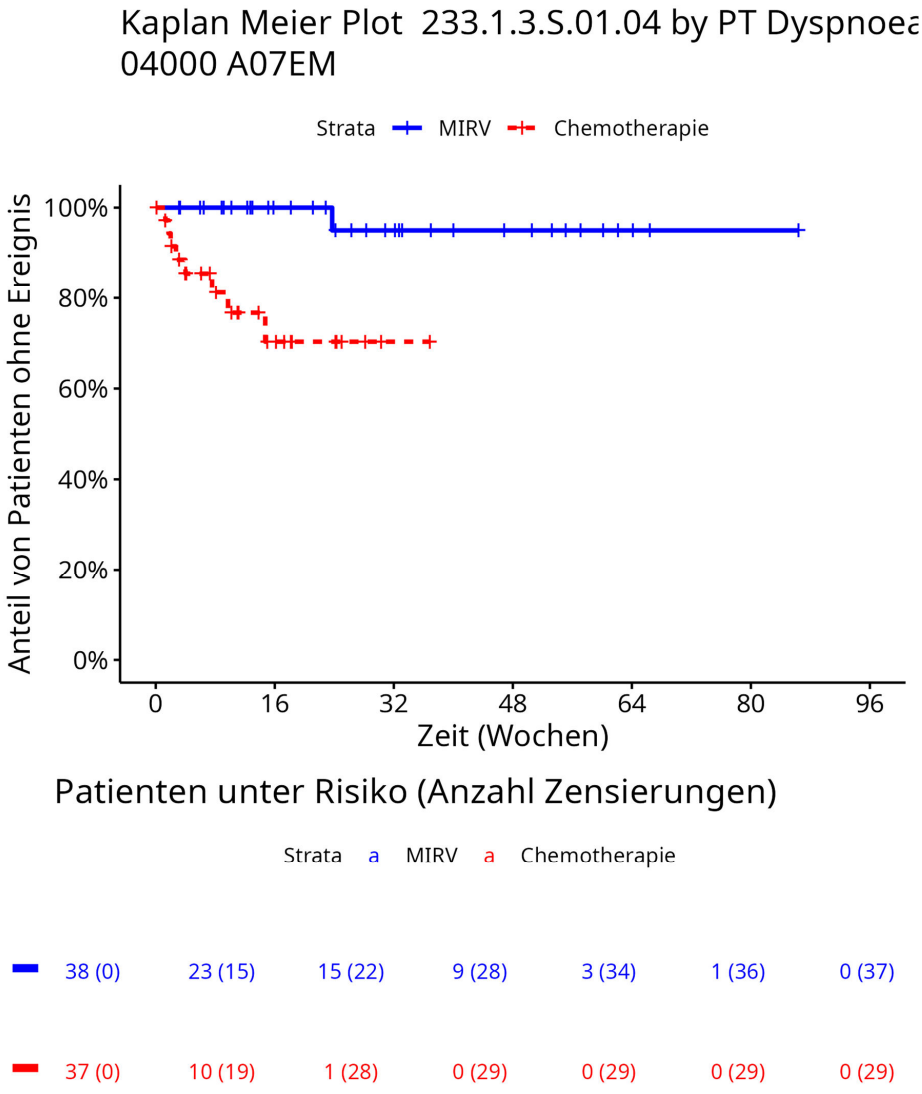
3.100.13. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Sehschärfe vermindert : BRCA Status : Positiv



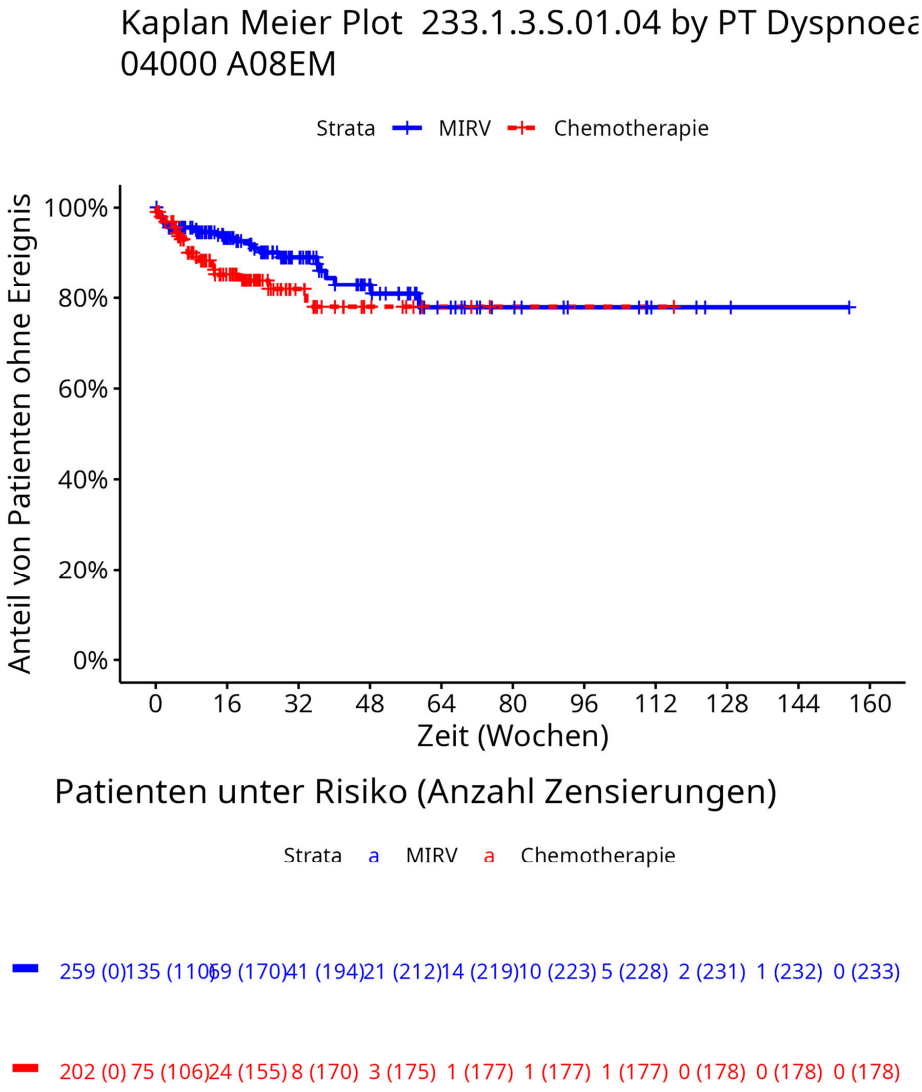
3.100.14. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Sehschärfe vermindert : BRCA Status : Negativ/Unbekannt



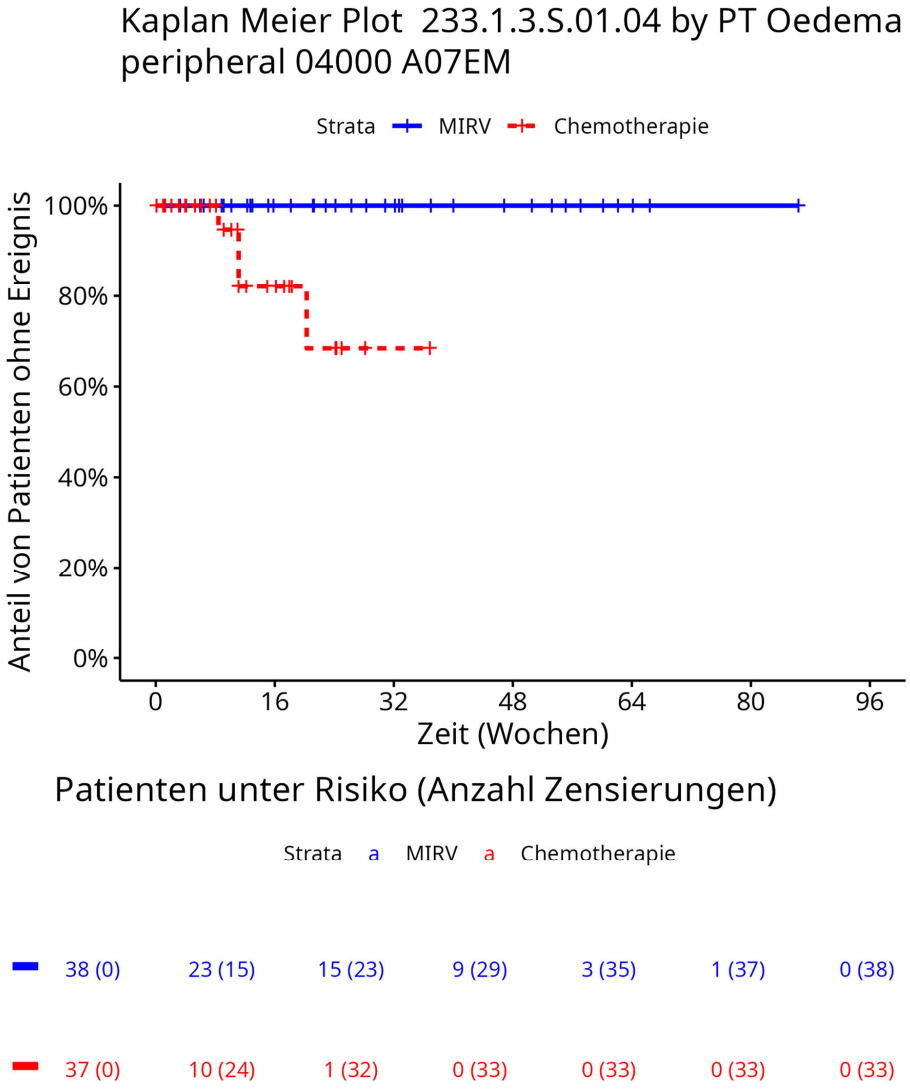
3.100.15. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Dyspnoe : BRCA Status : Positiv



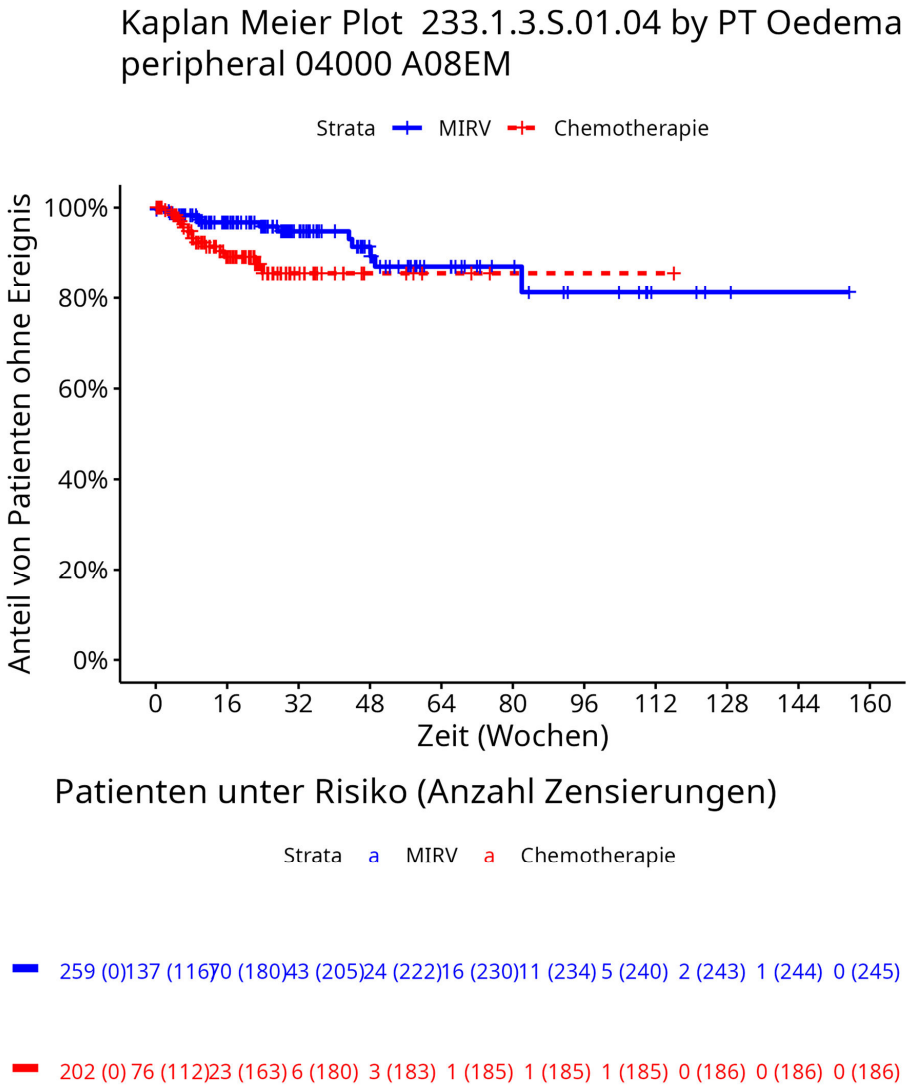
3.100.16. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Dyspnoe : BRCA Status : Negativ/Unbekannt



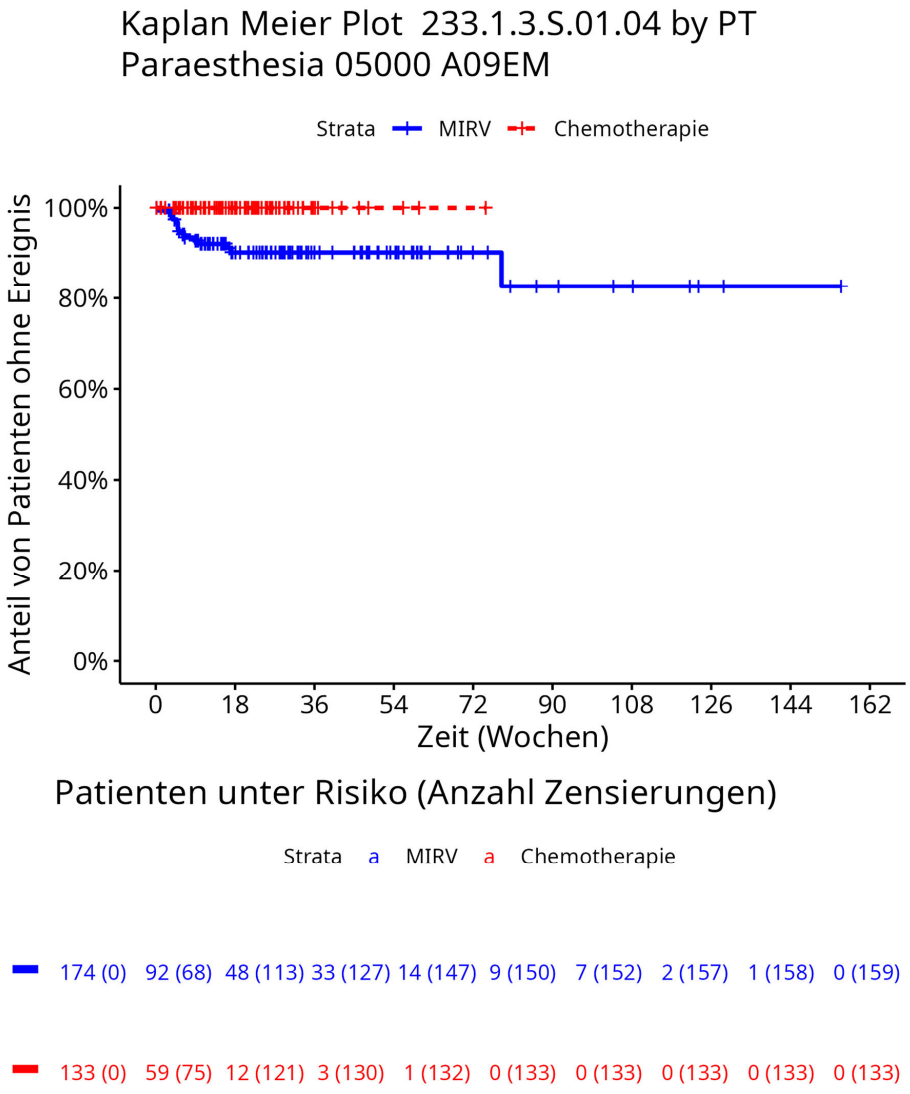
3.100.17. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Ödem peripher : BRCA Status : Positiv



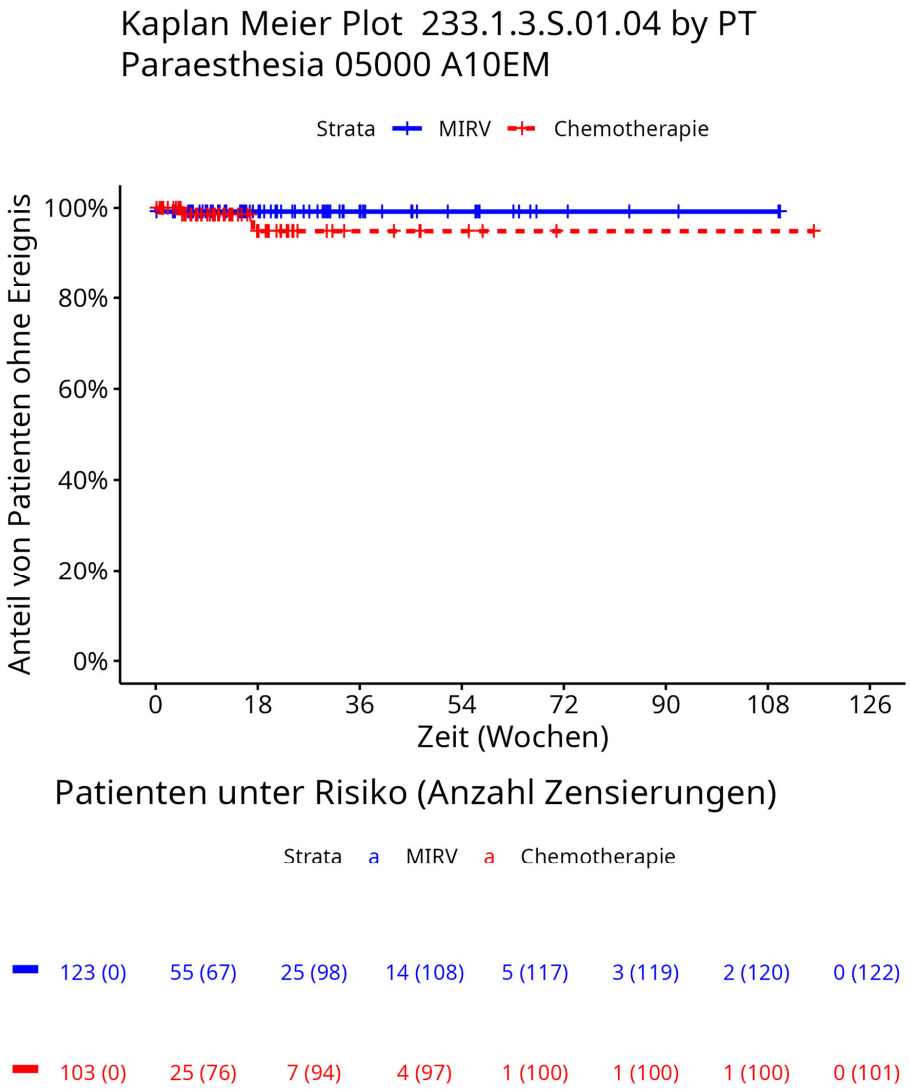
3.100.18. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Ödem peripher : BRCA Status : Negativ/Unbekannt



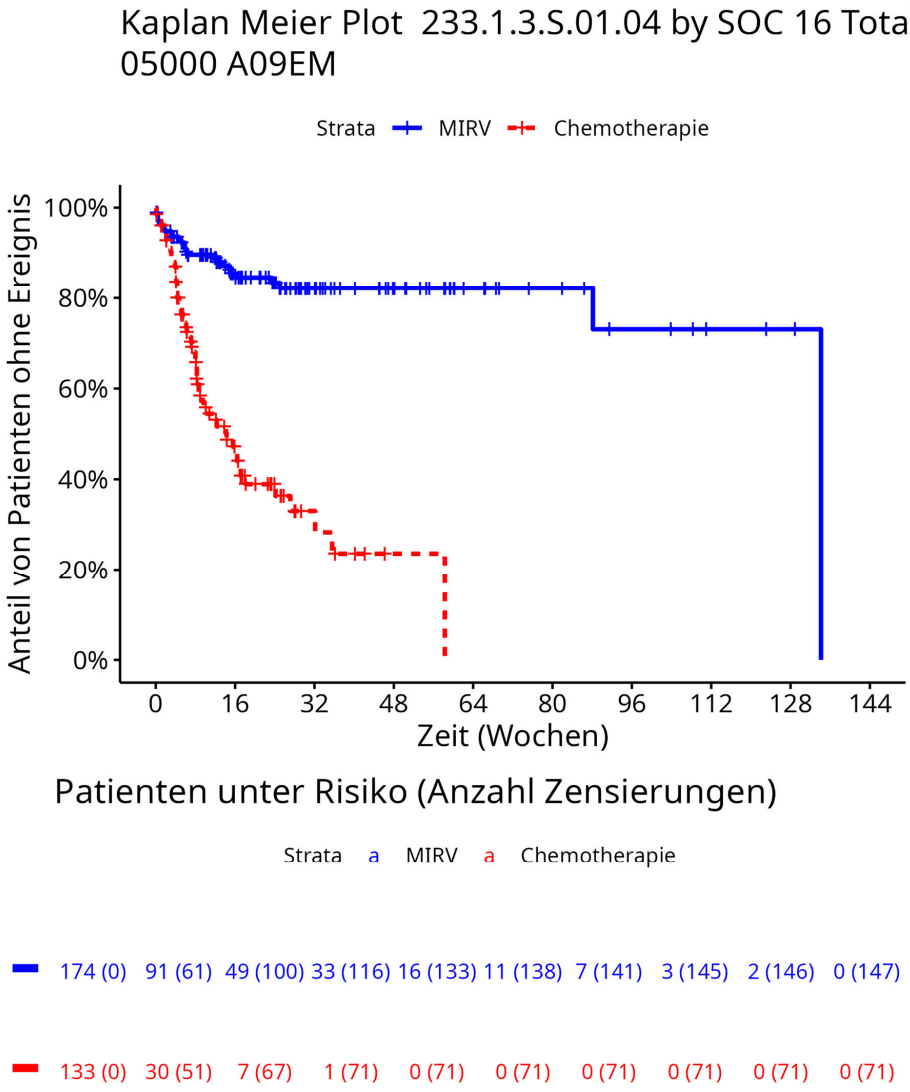
3.100.19. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Parästhesie : Baseline ECOG PS : 0



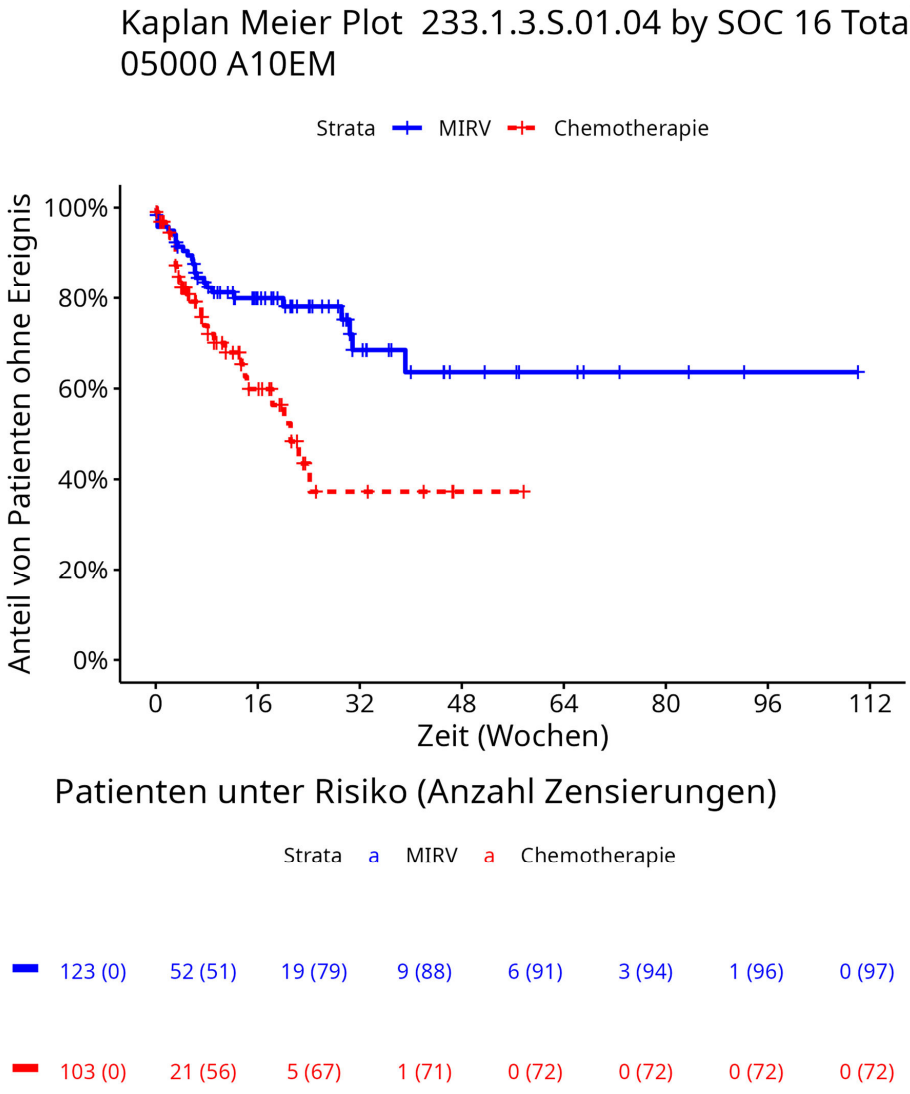
3.100.20. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Parästhesie : Baseline ECOG PS : 1



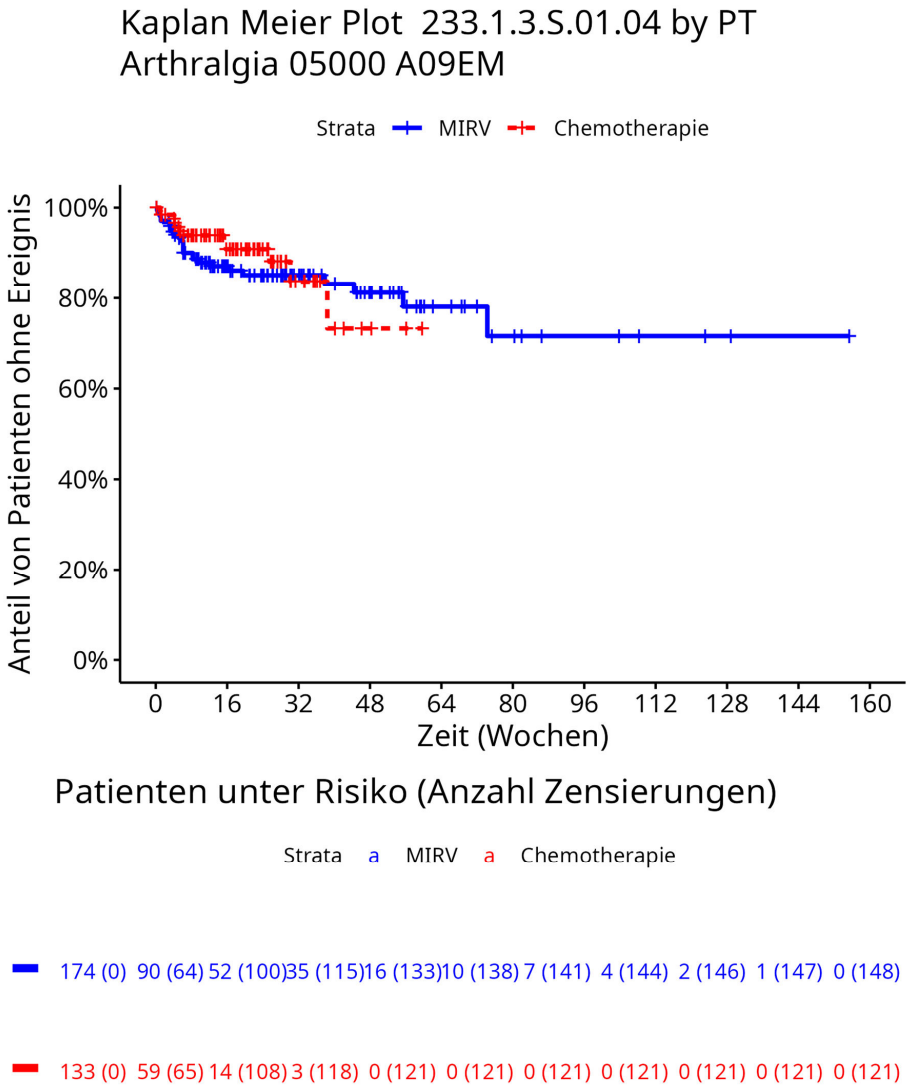
3.100.21. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Gesamt SOC : Baseline ECOG PS : 0



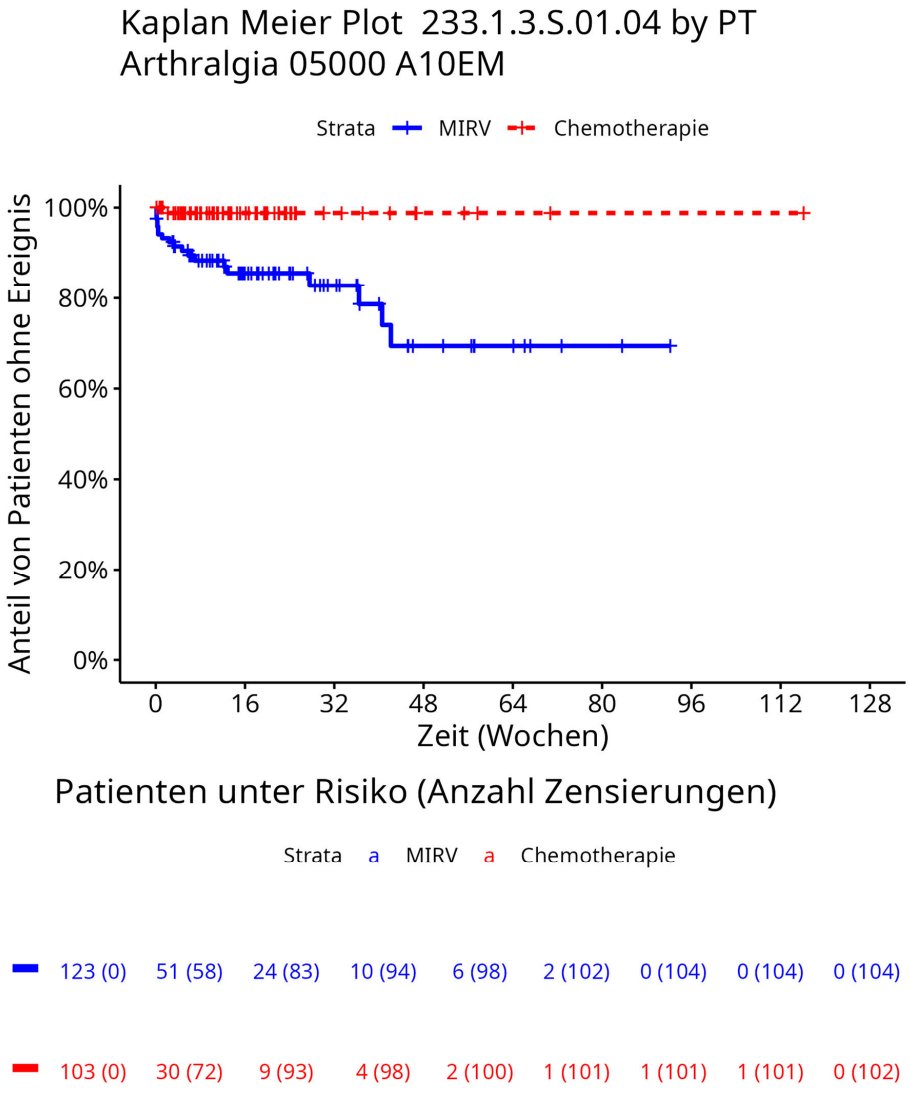
3.100.22. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Gesamt SOC : Baseline ECOG PS : 1



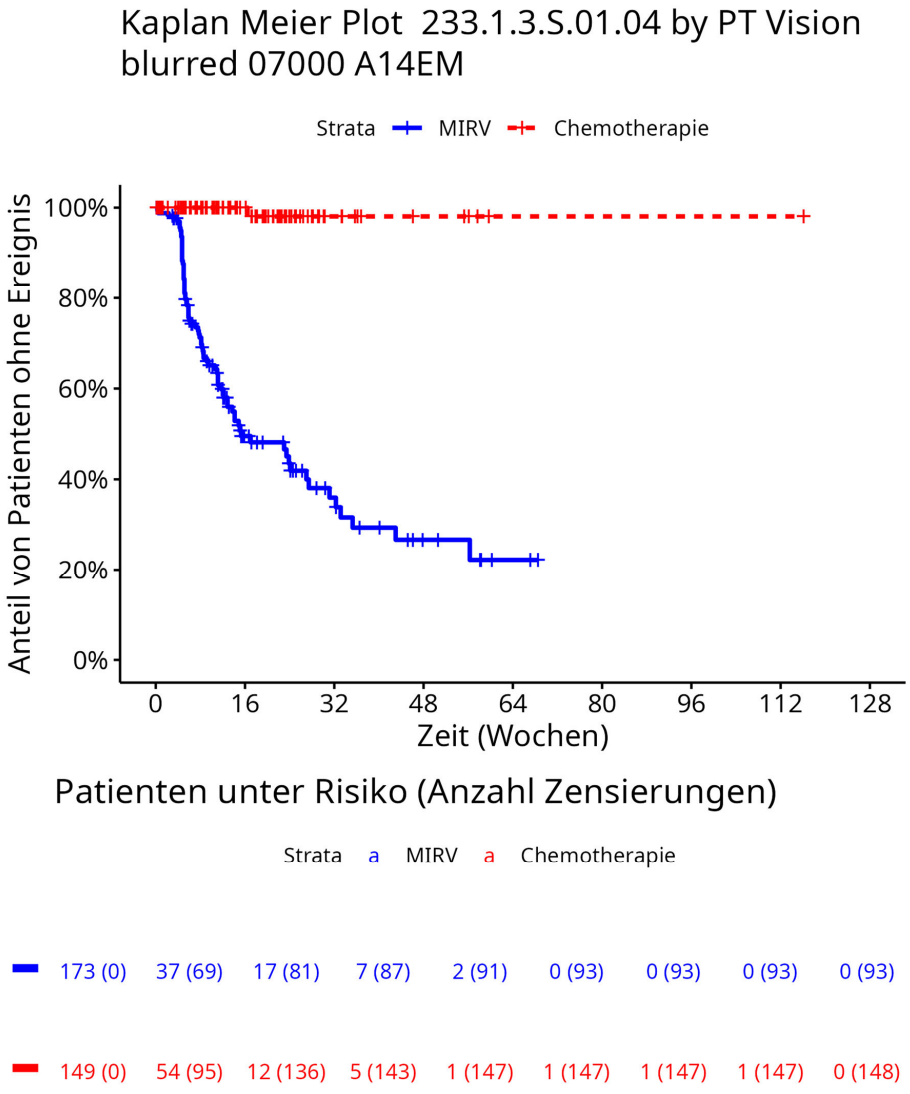
3.100.23. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen : Arthralgie : Baseline ECOG PS : 0



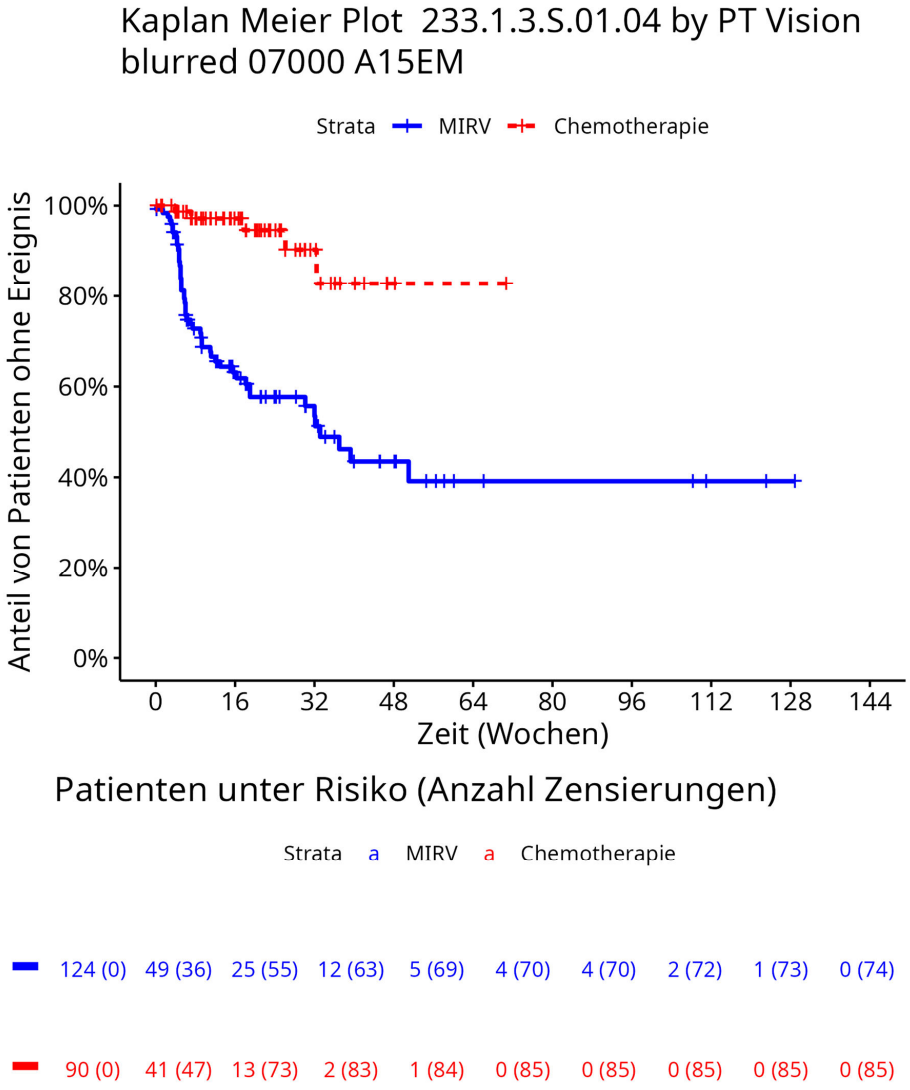
3.100.24. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen : Arthralgie : Baseline ECOG PS : 1



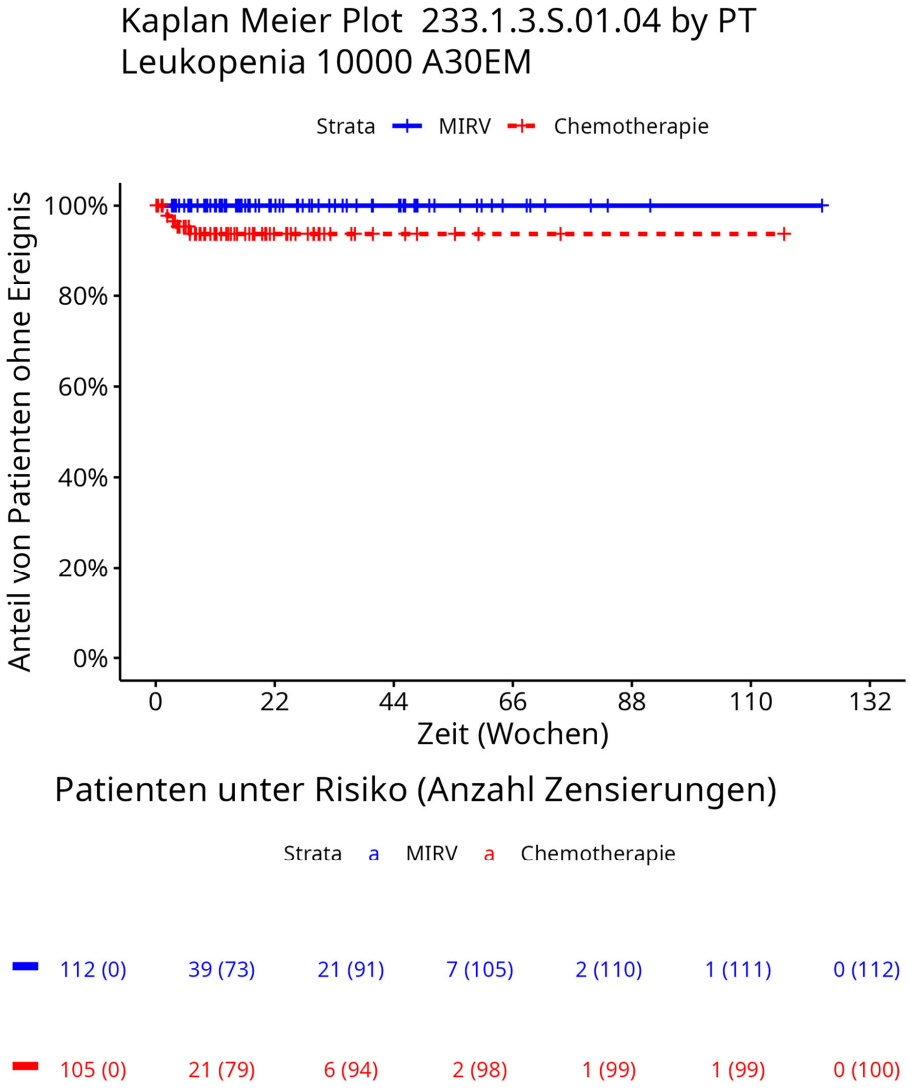
3.100.25. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Sehen verschwommen : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Ja



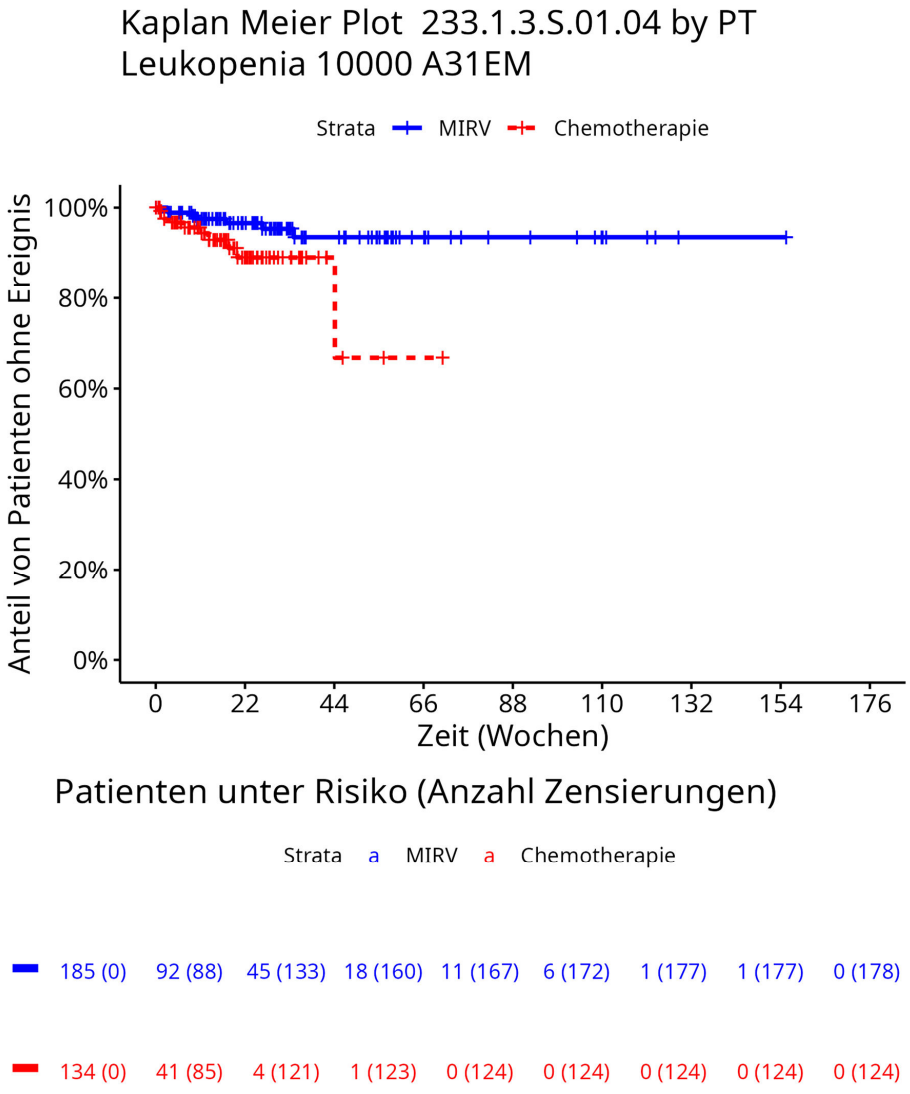
3.100.26. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Sehen verschwommen : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Nein



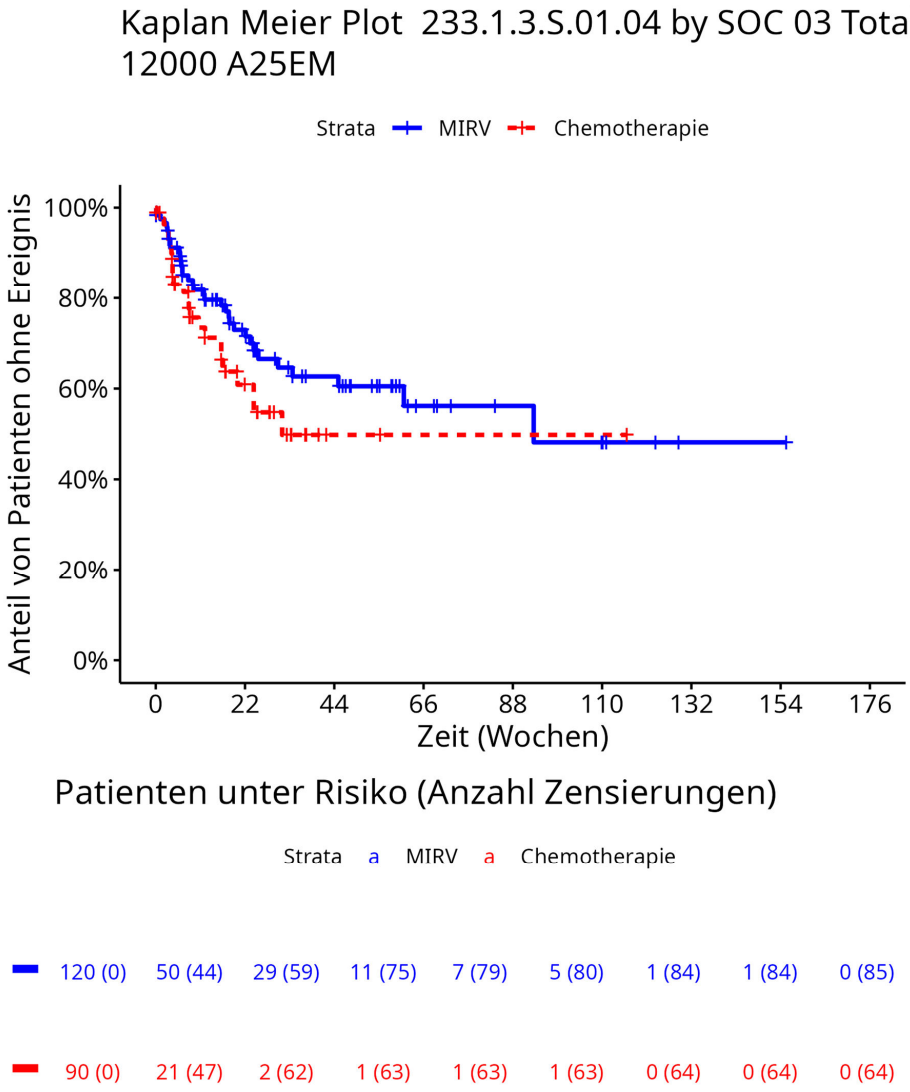
3.100.27. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Leukopenie : Letztes Platin-freies Intervall : ≤ 3 Monate



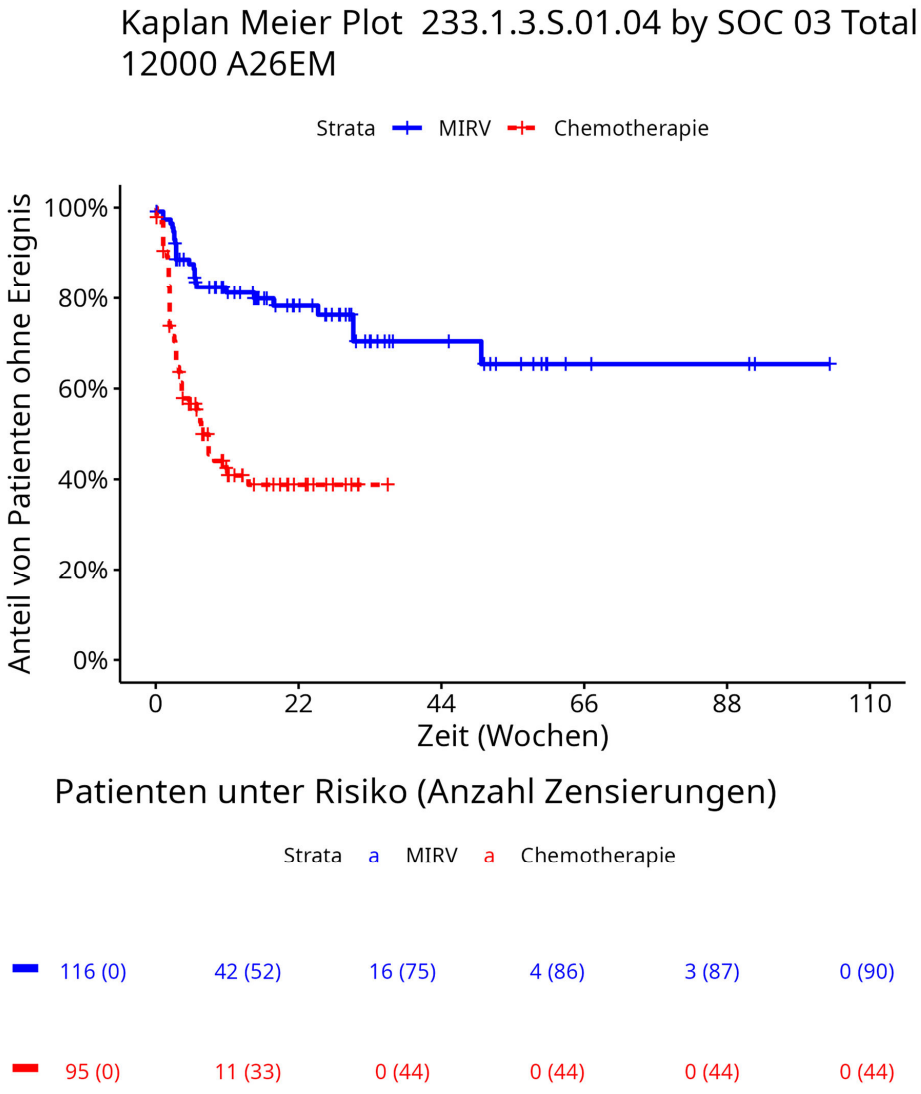
3.100.28. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Leukopenie : Letztes Platin-freies Intervall : > 3 Monate



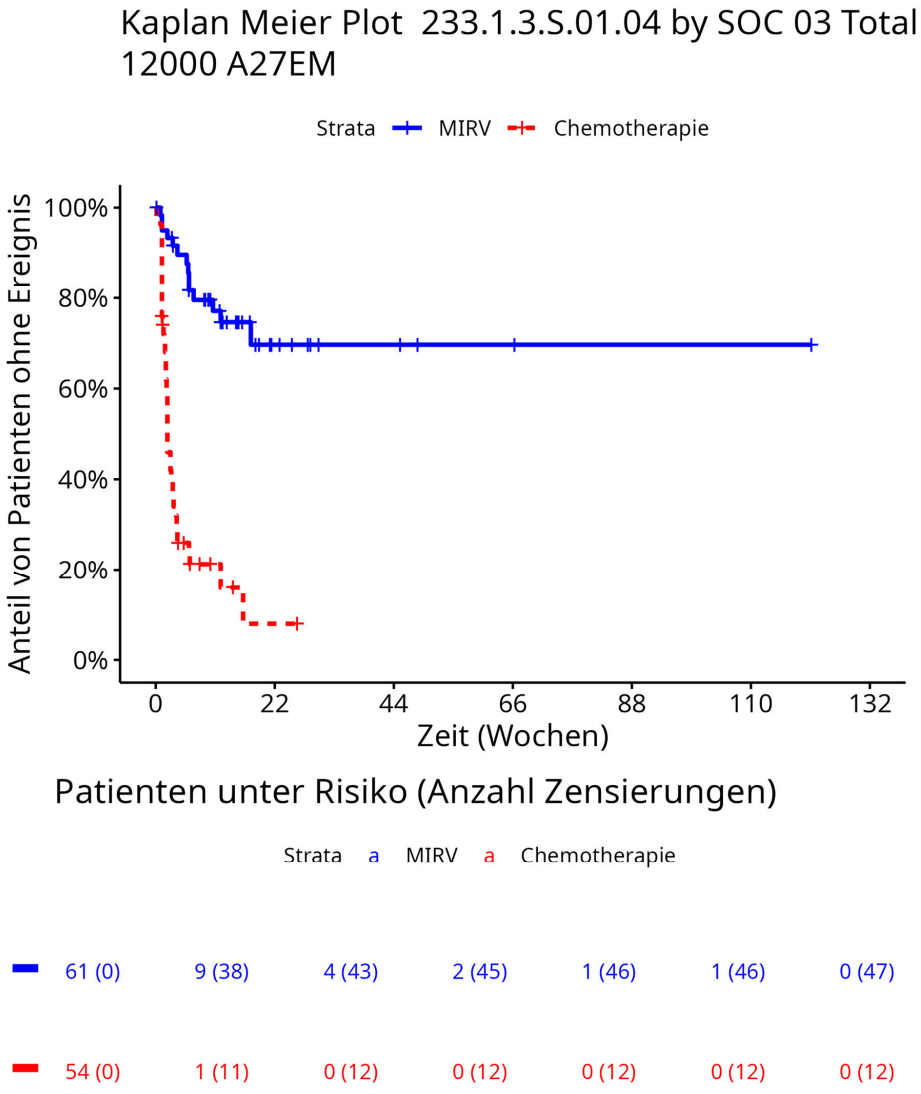
3.100.29. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



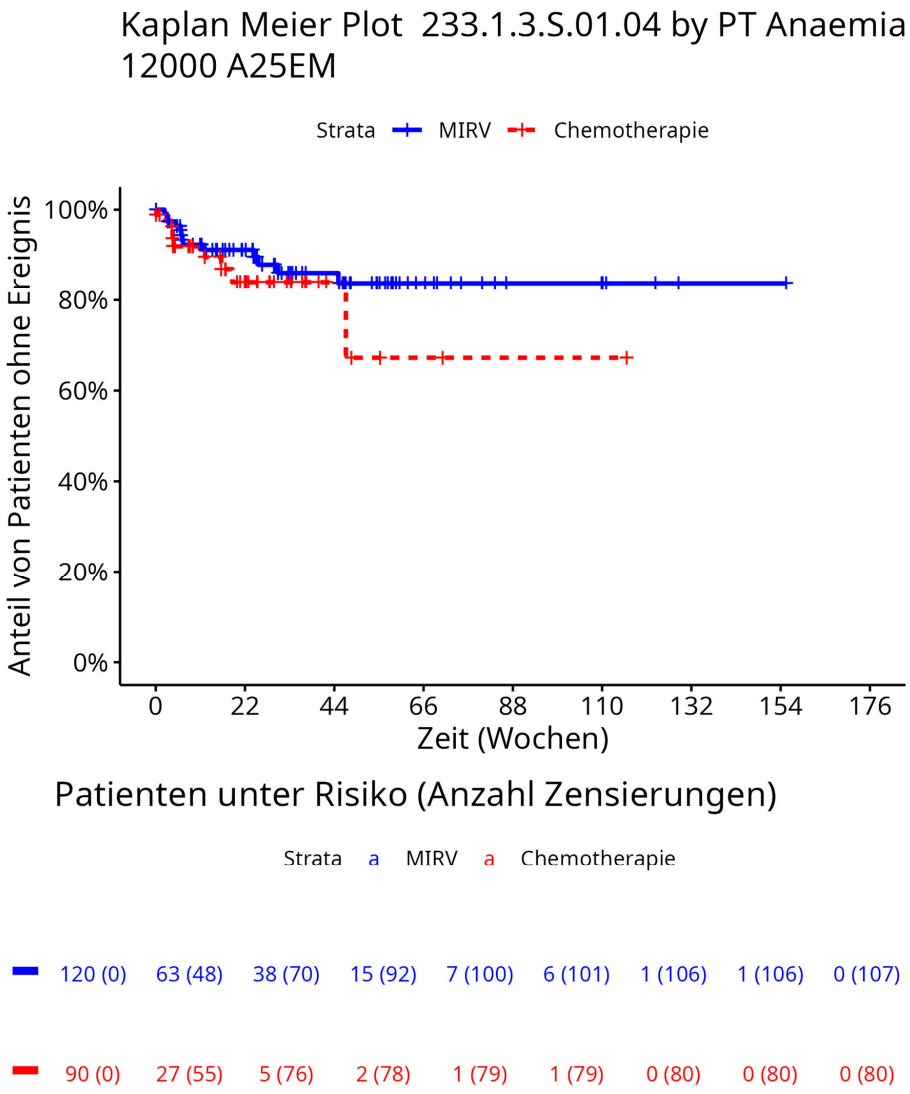
3.100.30. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



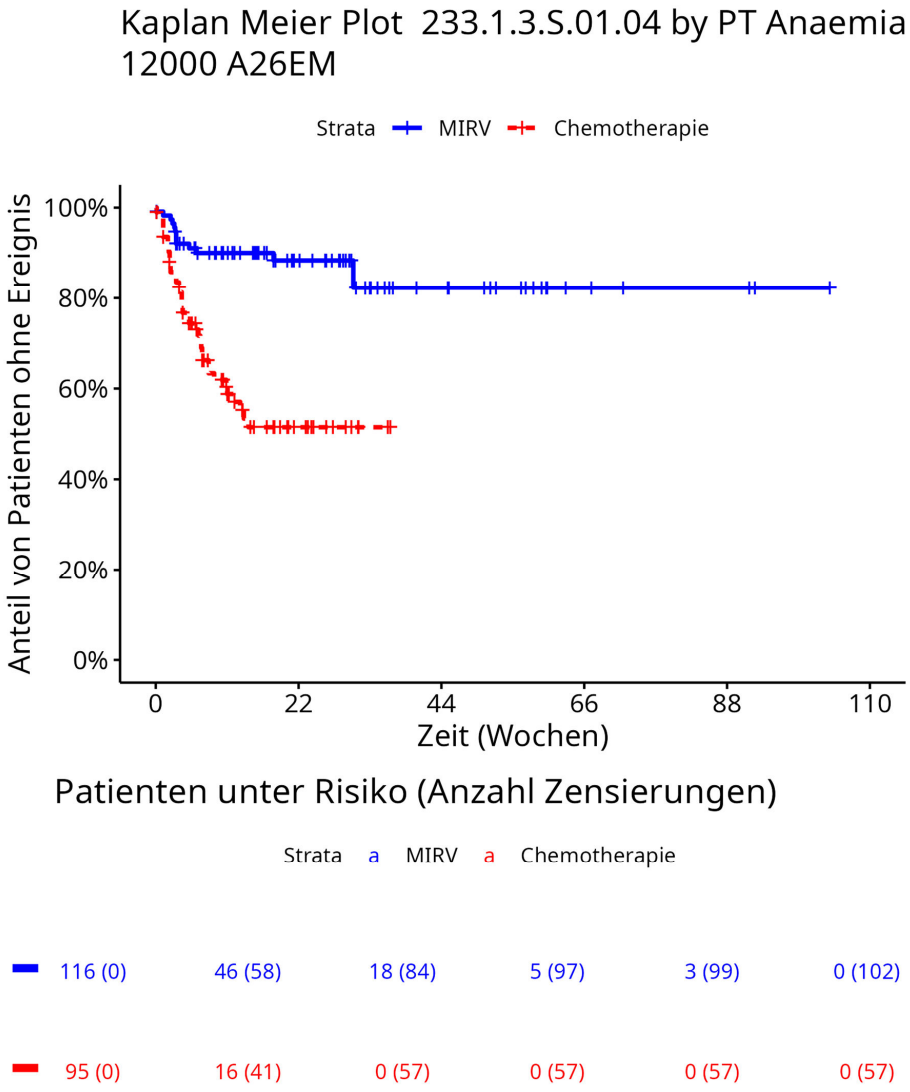
3.100.31. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



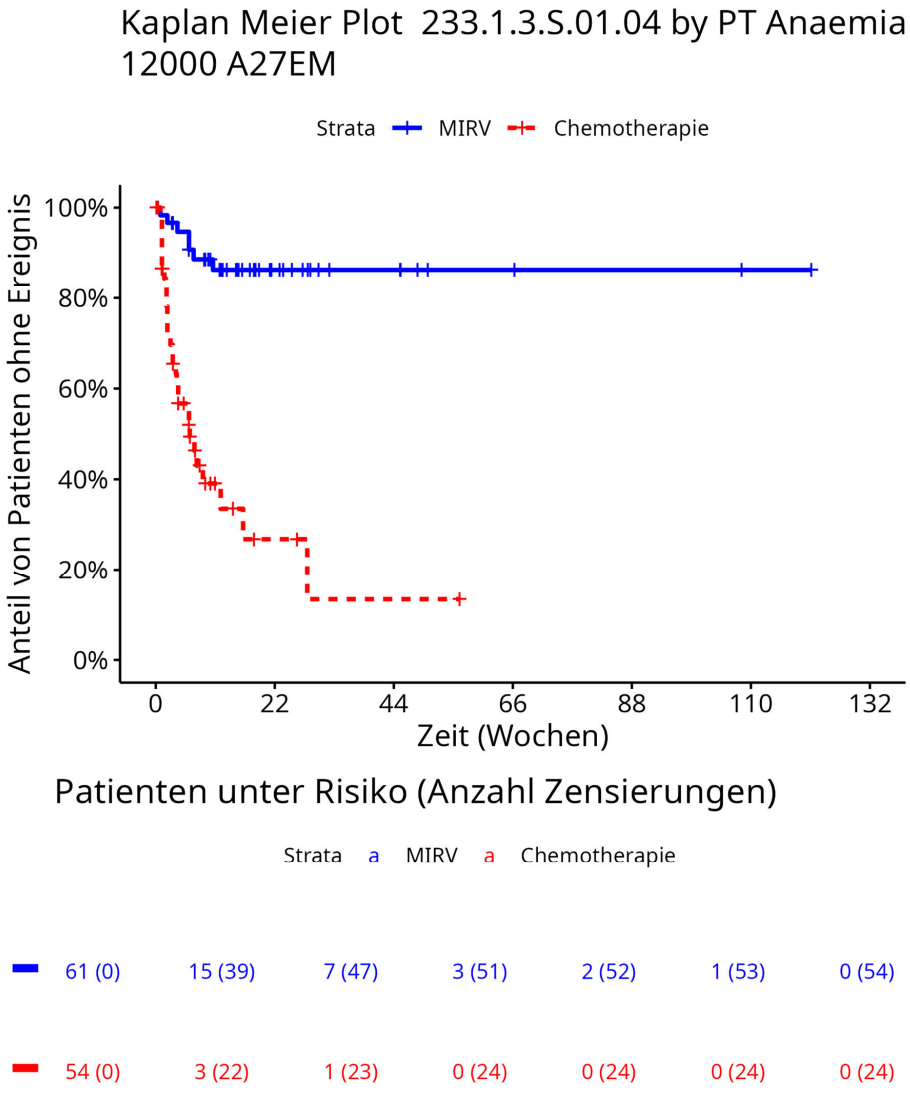
3.100.32. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



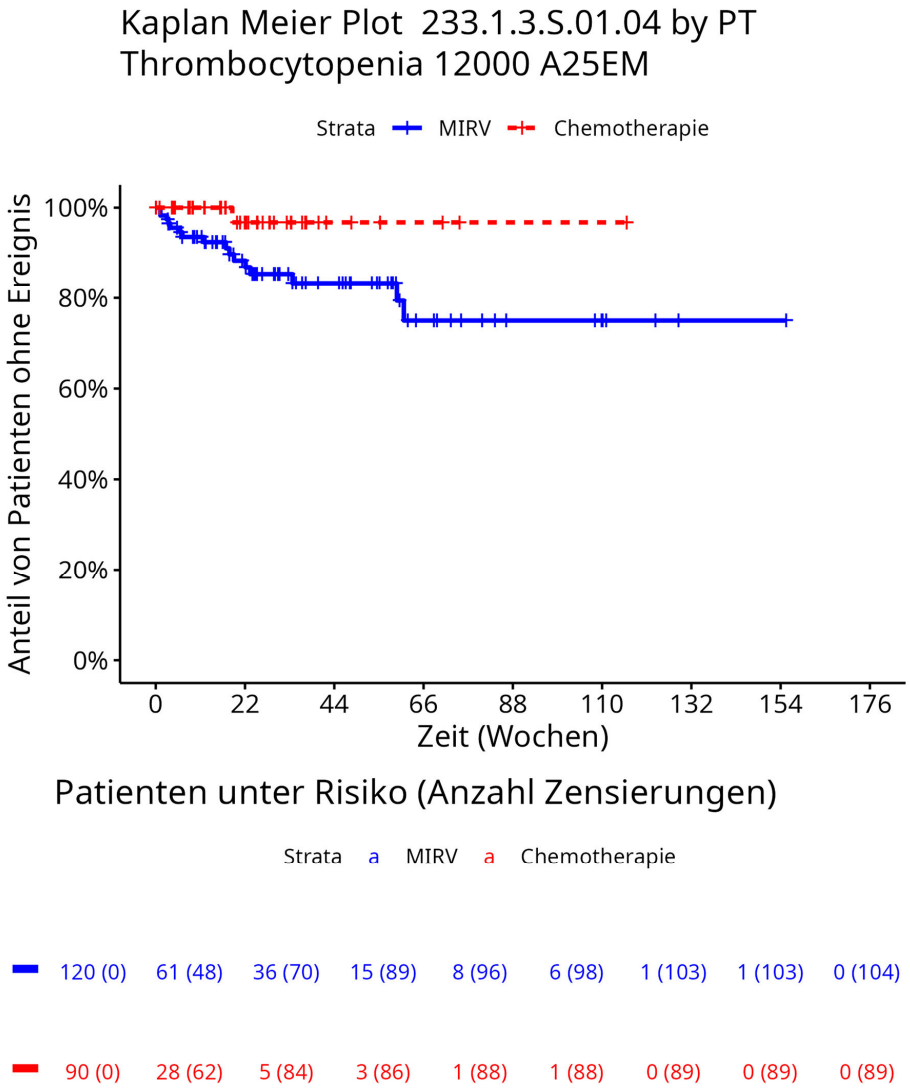
3.100.33. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



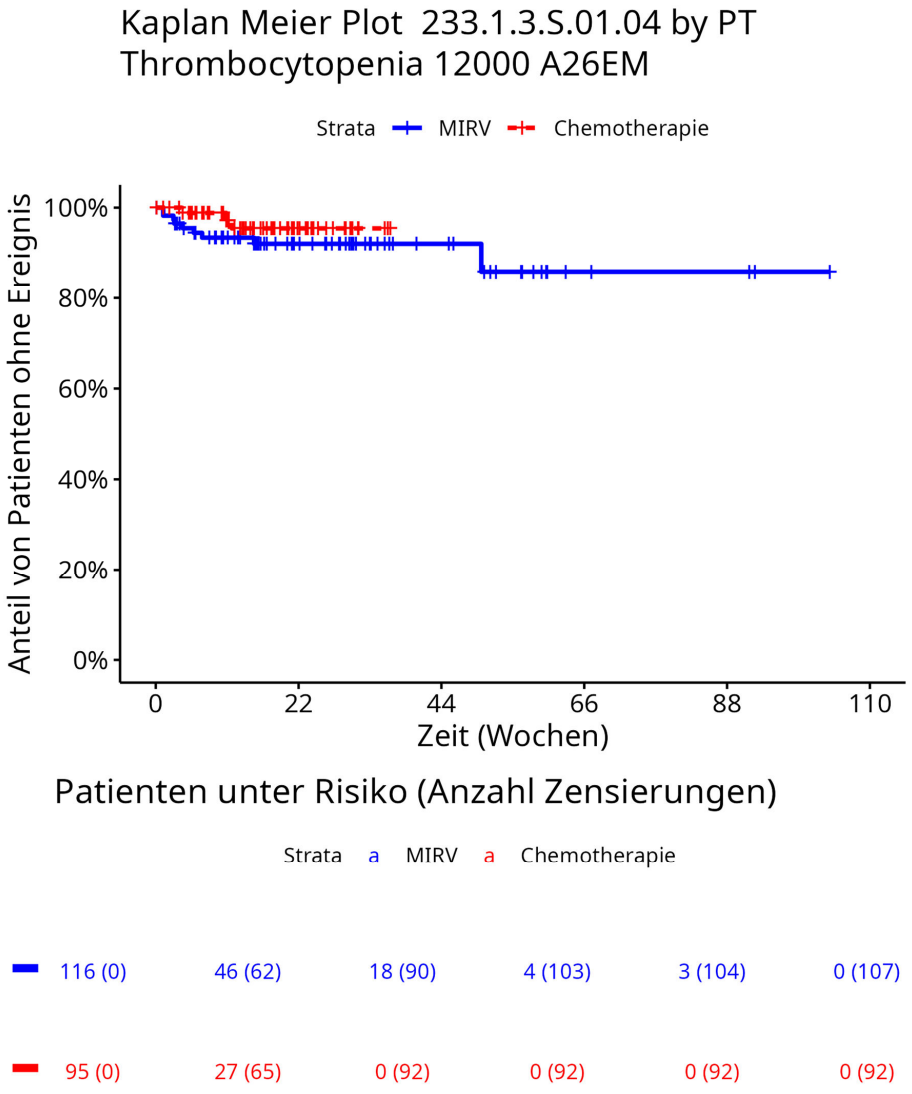
3.100.34. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



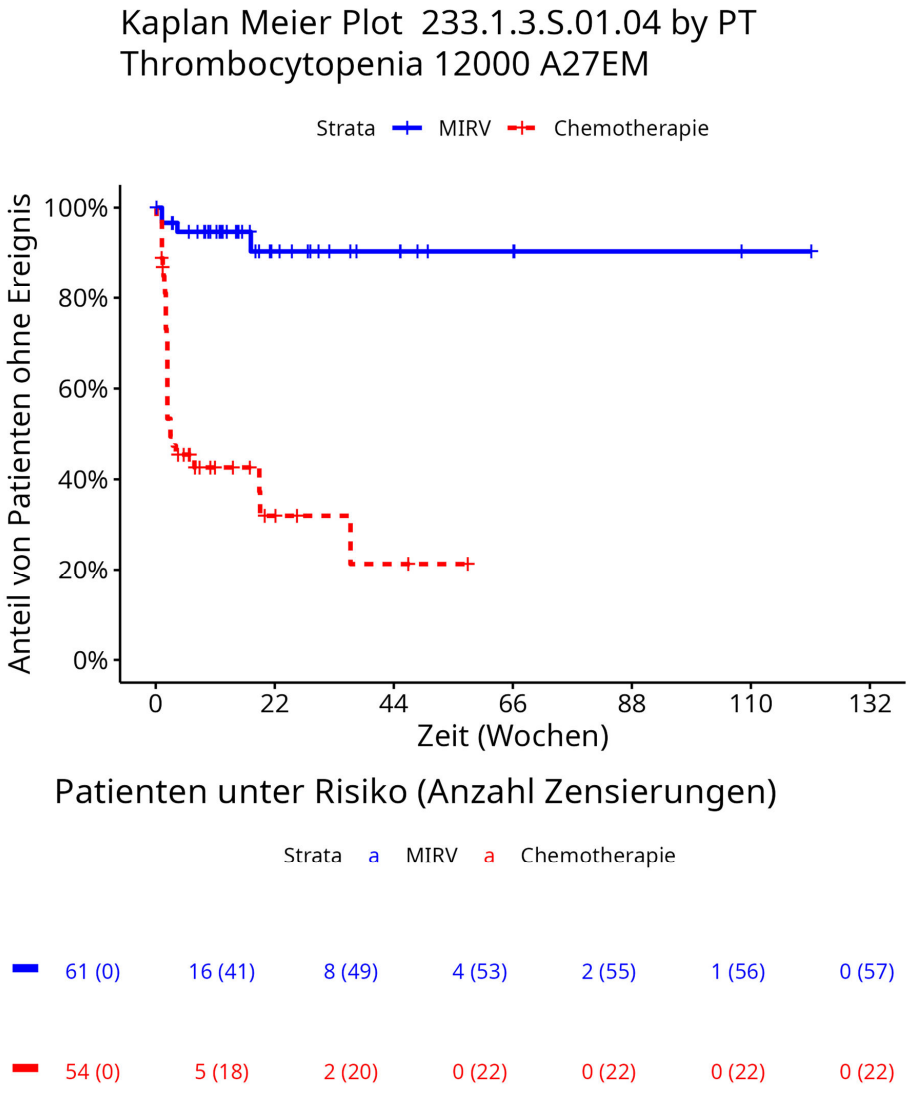
3.100.35. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



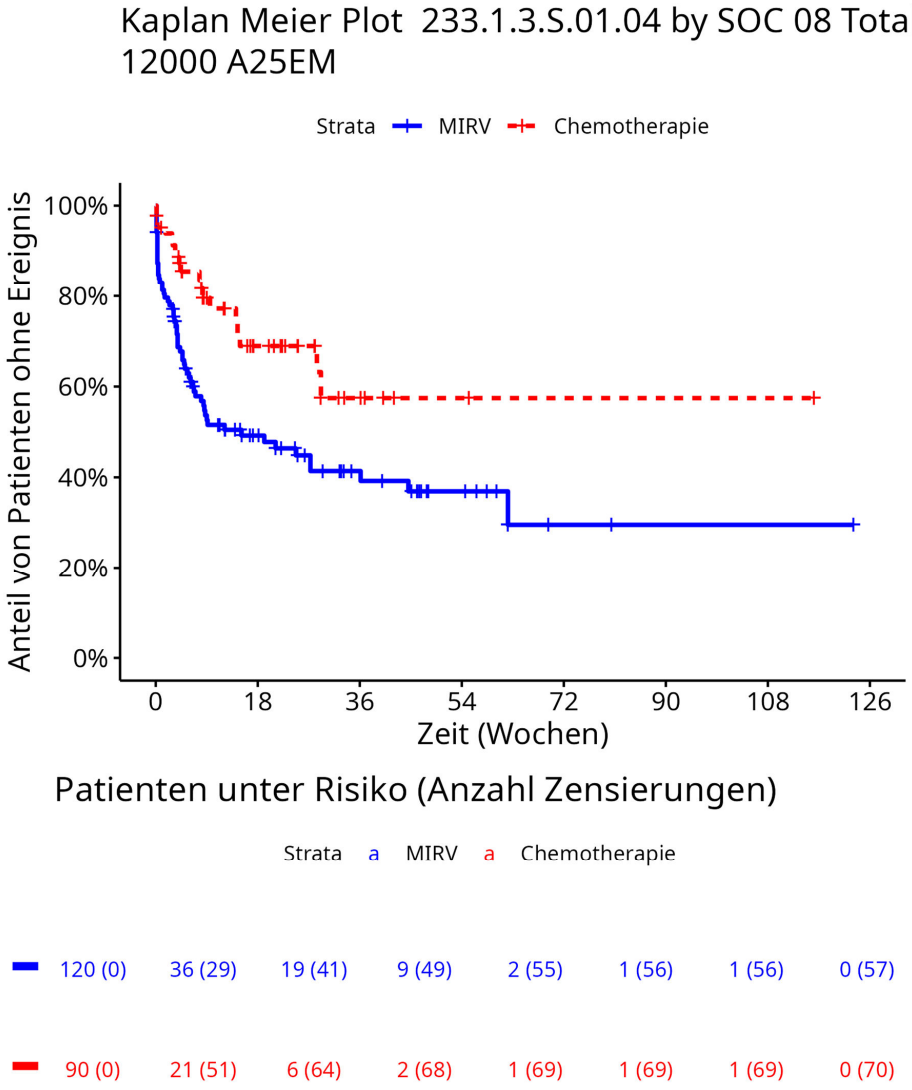
3.100.36. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



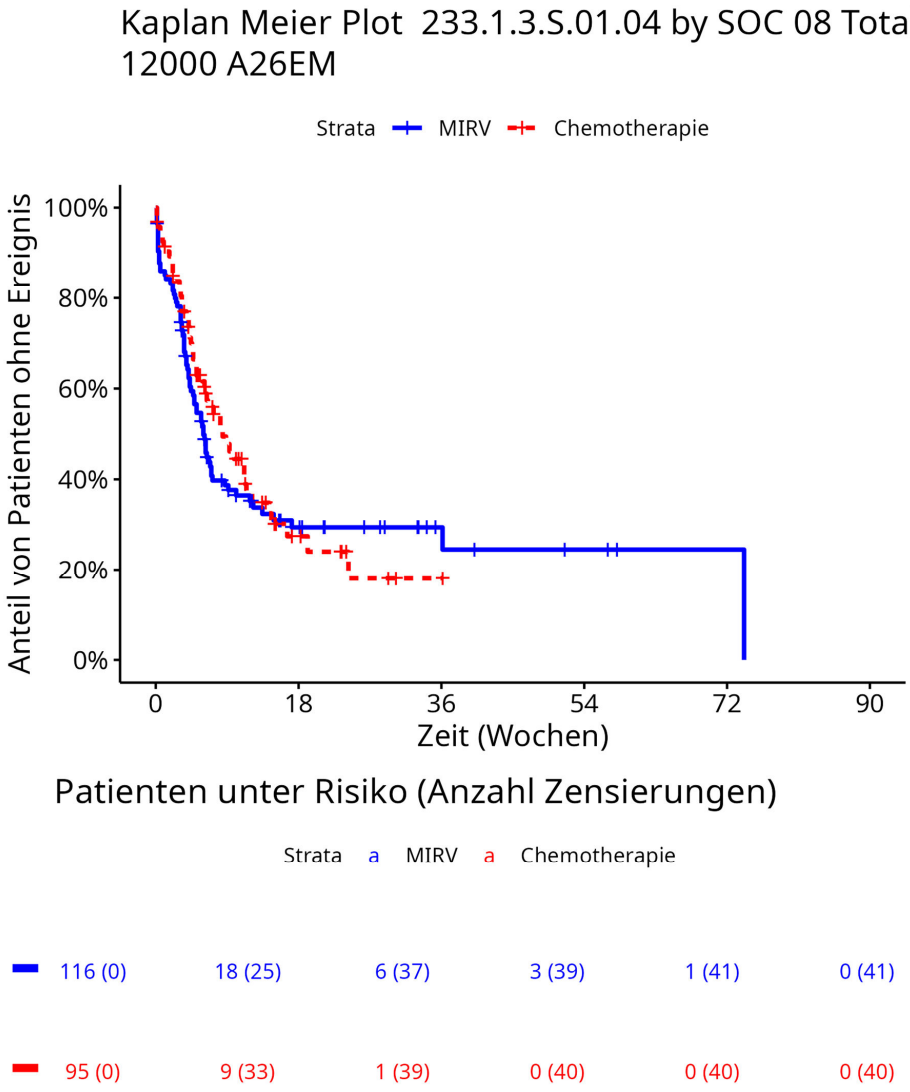
3.100.37. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



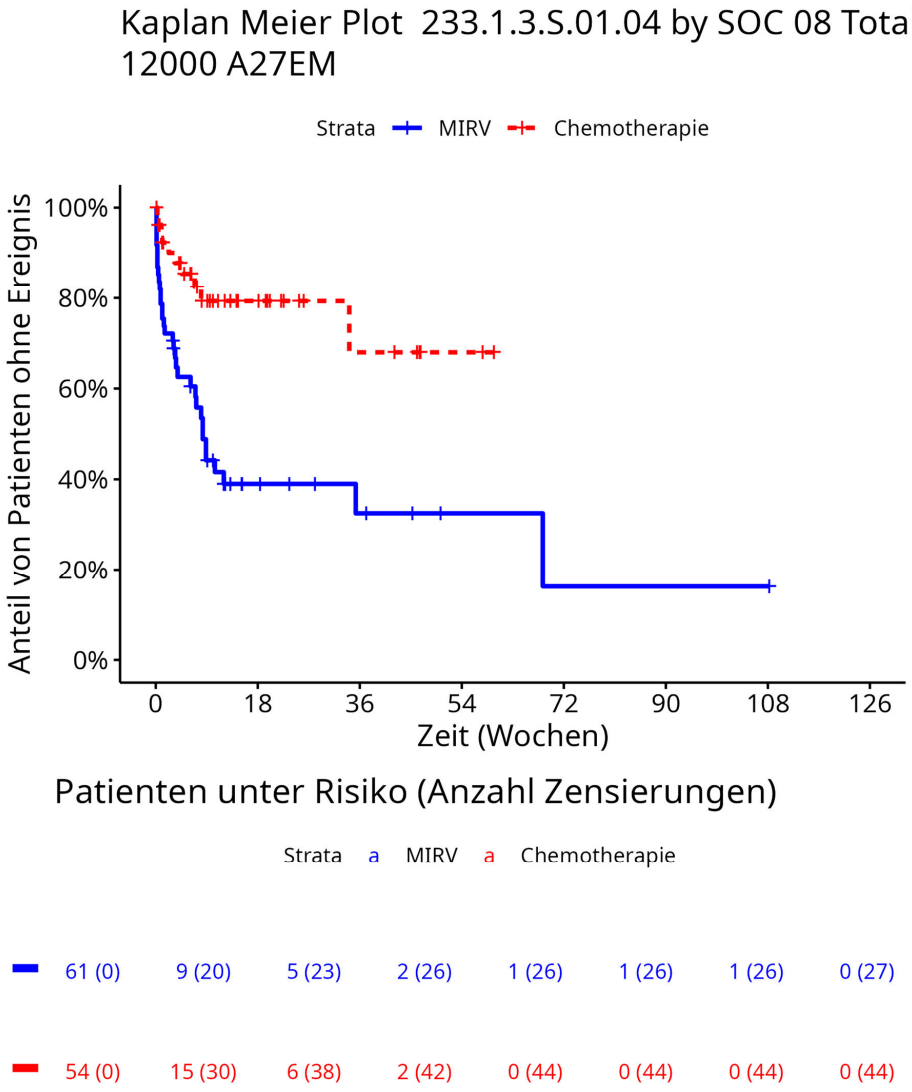
3.100.38. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



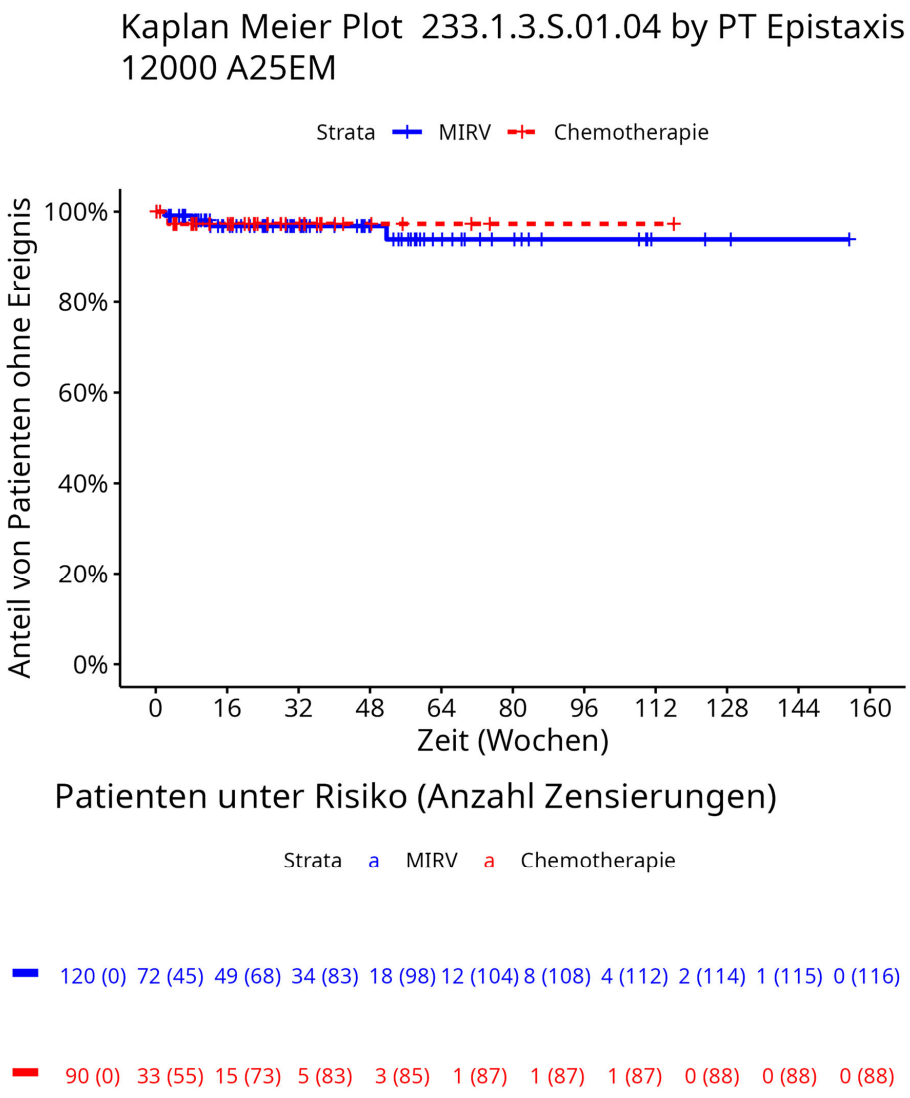
3.100.39. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



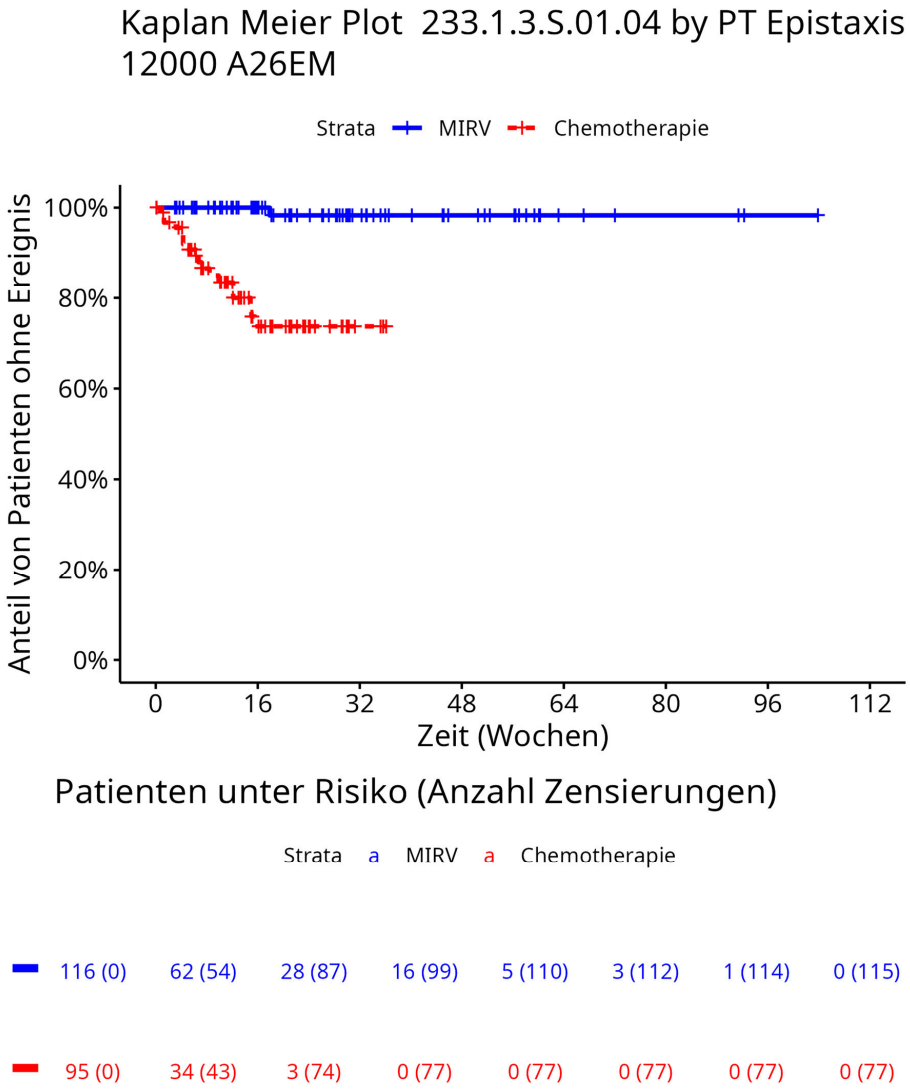
3.100.40. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Nervensystems : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



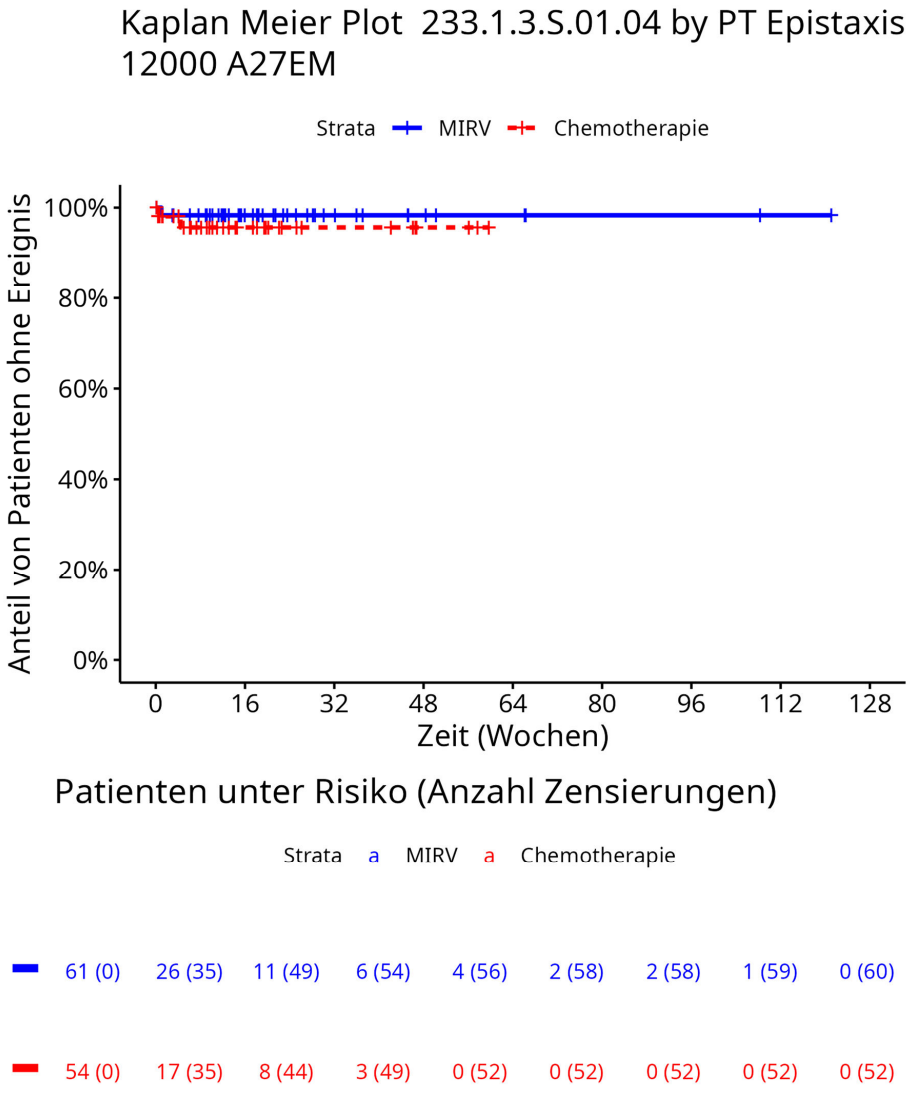
3.100.41. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Epistaxis : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



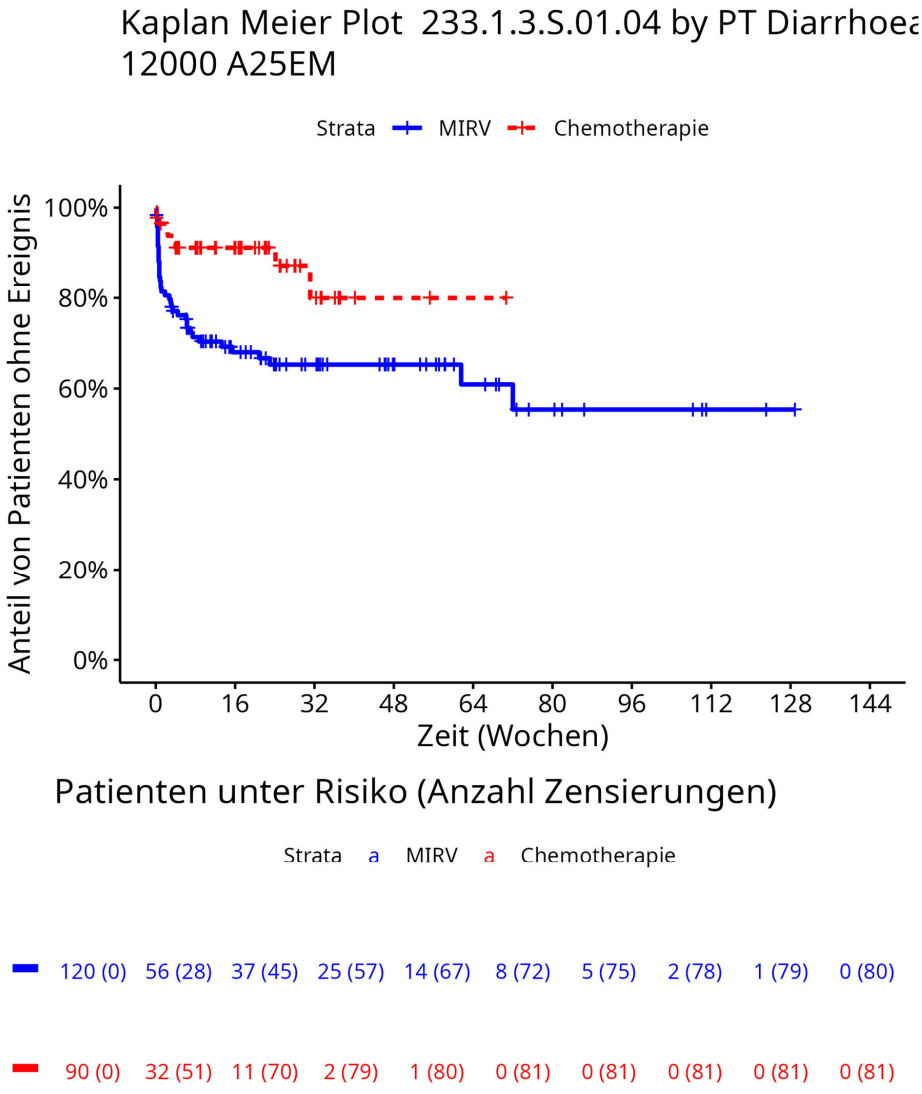
3.100.42. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Epistaxis : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



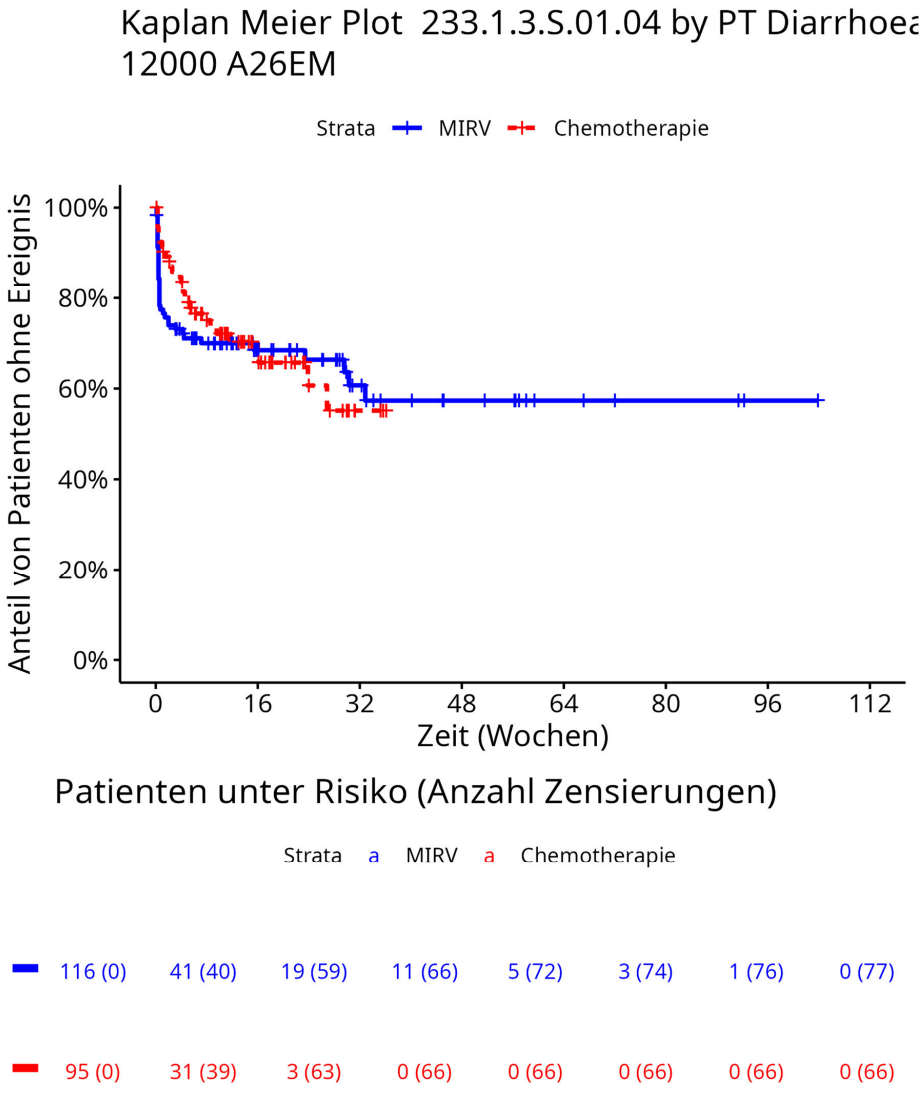
3.100.43. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums : Epistaxis : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



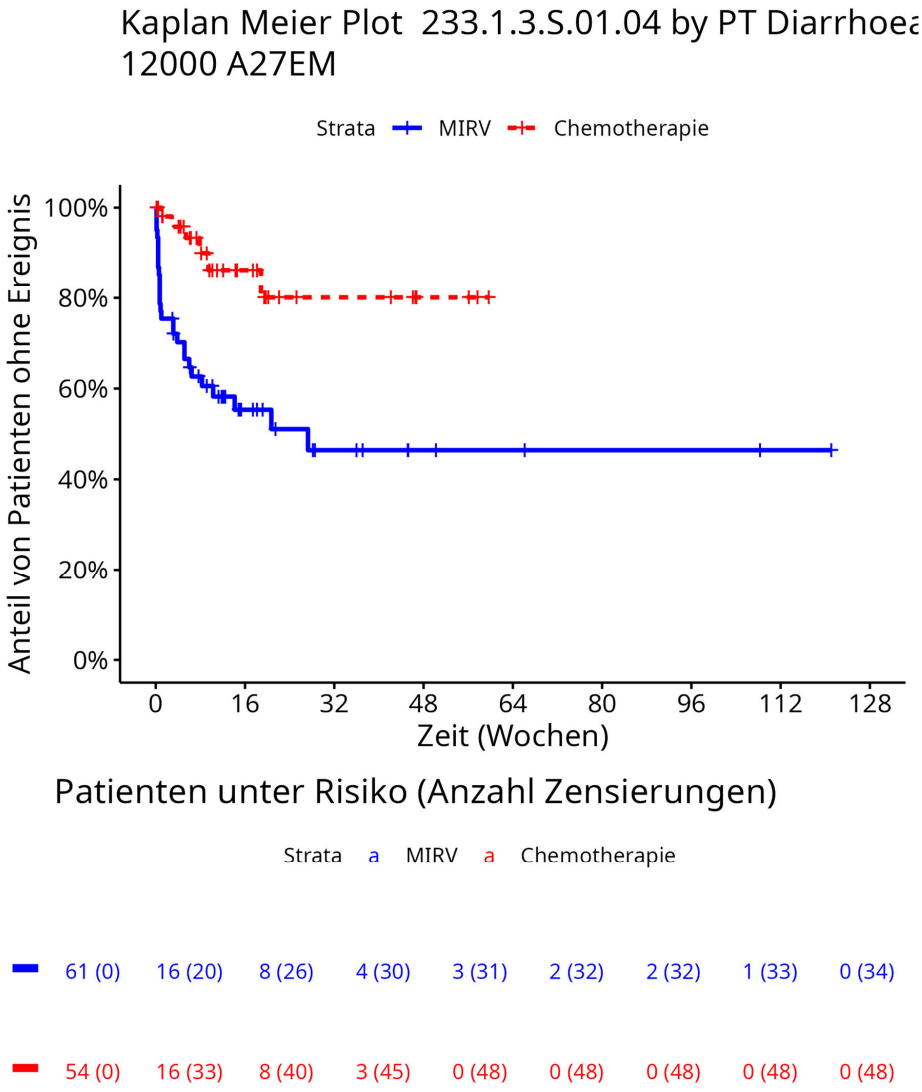
3.100.44. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Diarrhö : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



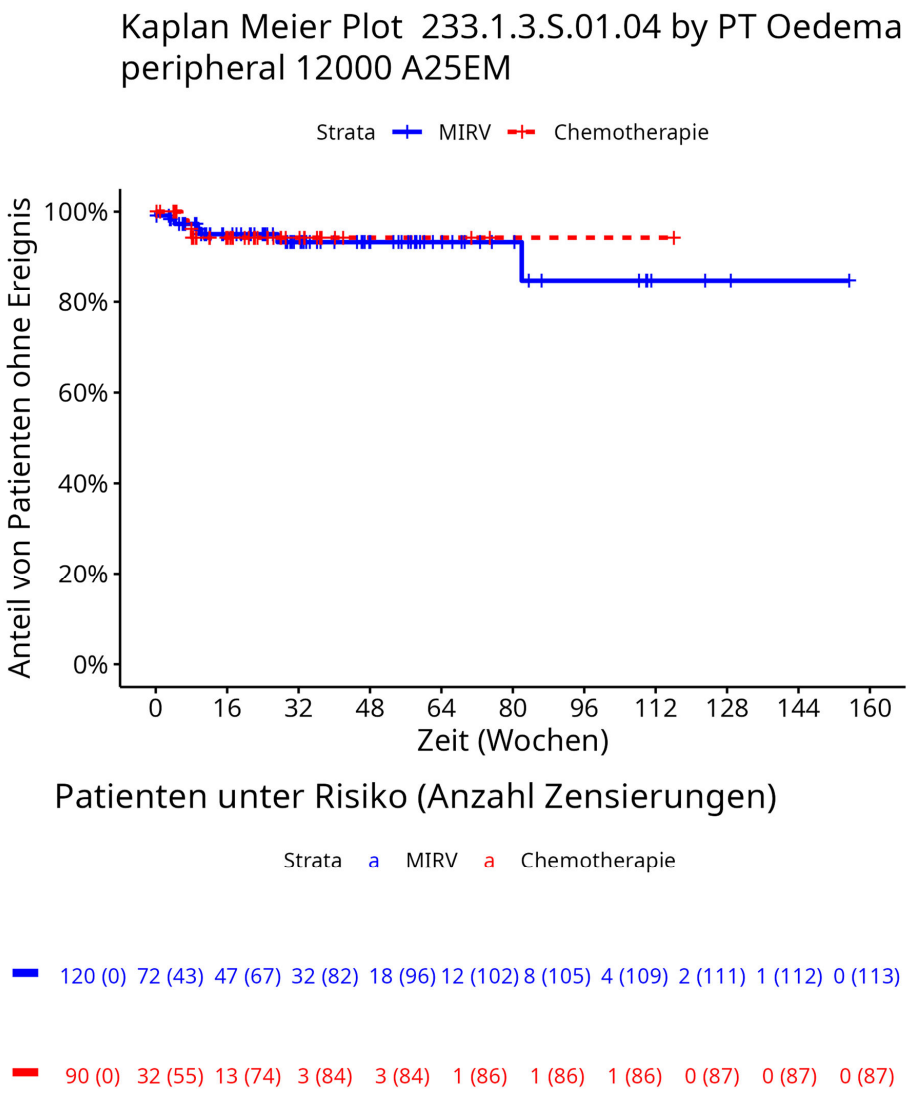
3.100.45. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Diarrhö : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



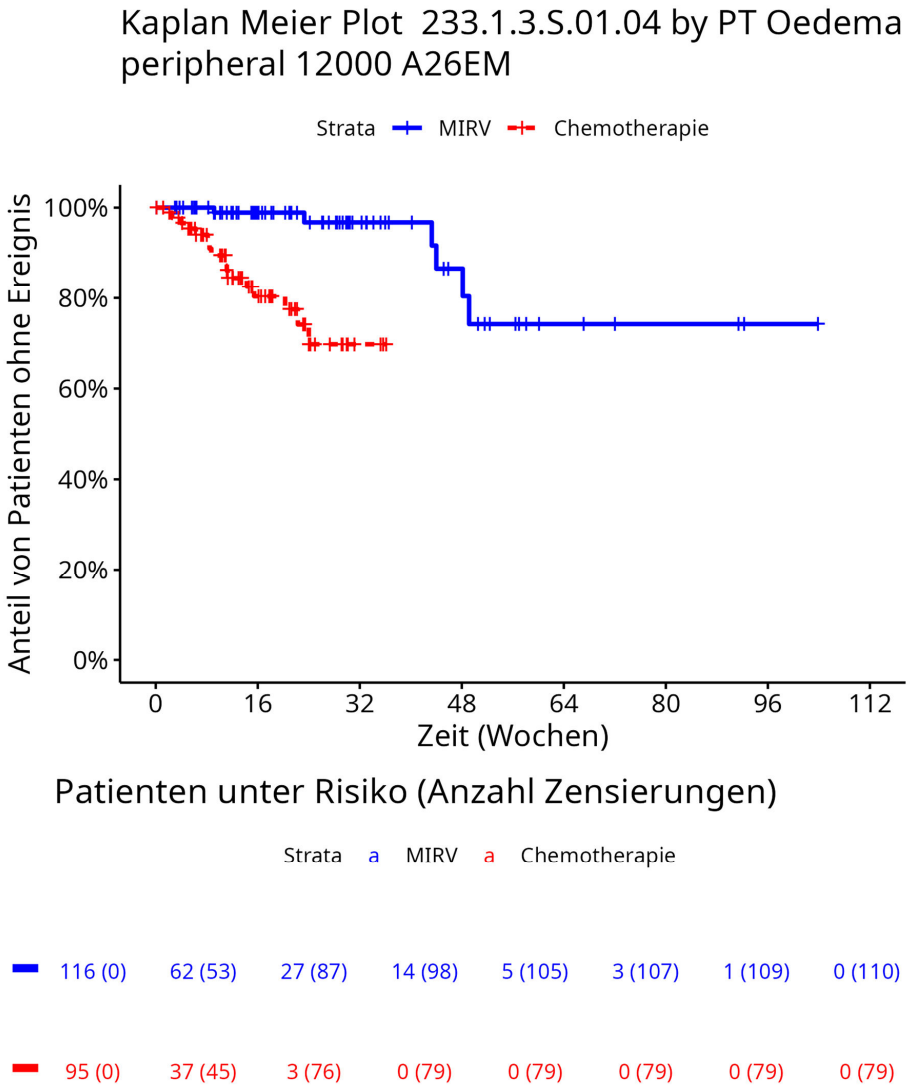
3.100.46. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Diarrhö : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



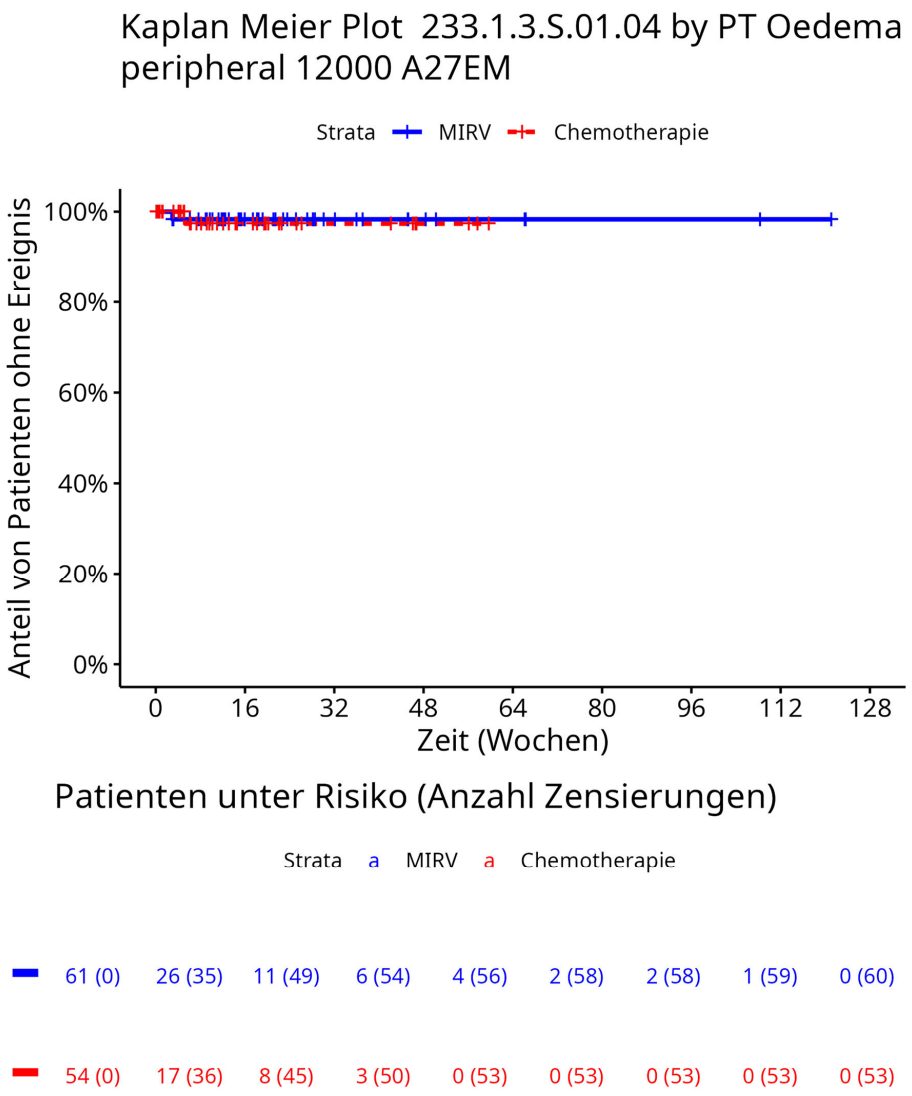
3.100.47. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Ödem peripher : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



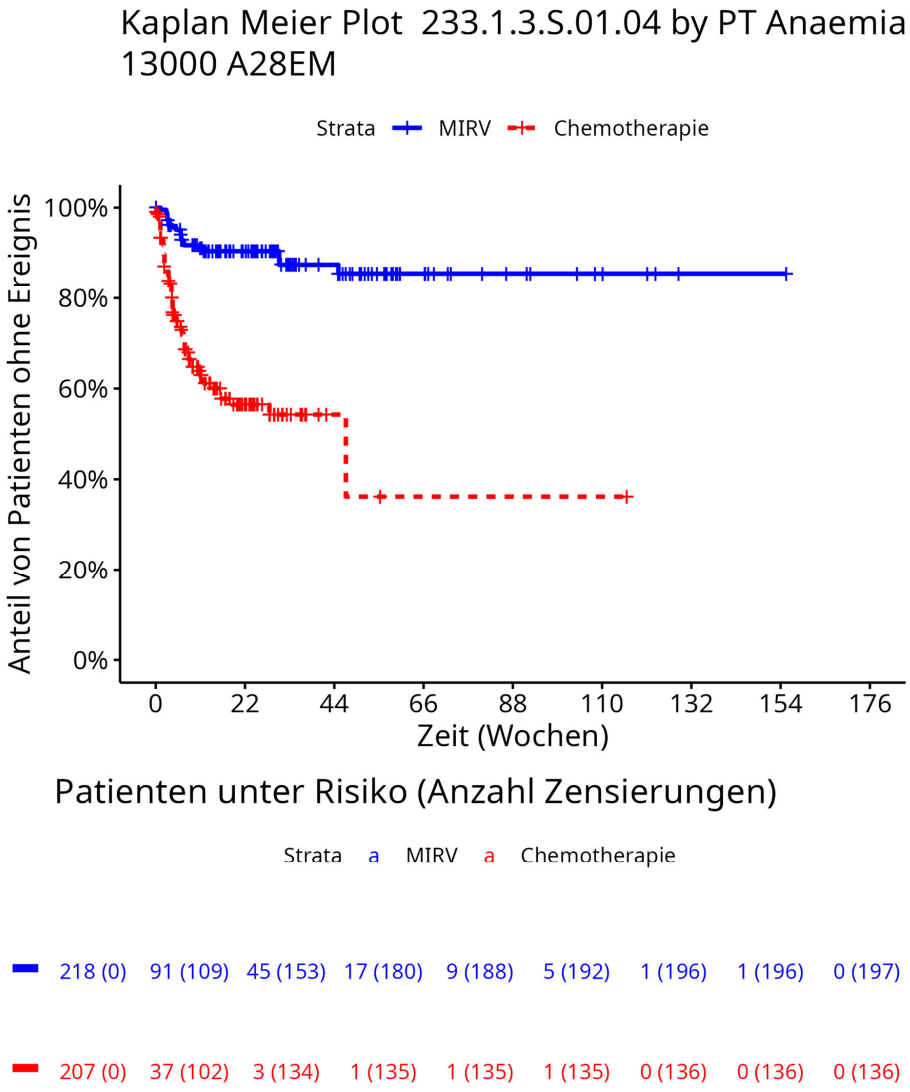
3.100.48. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Ödem peripher : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



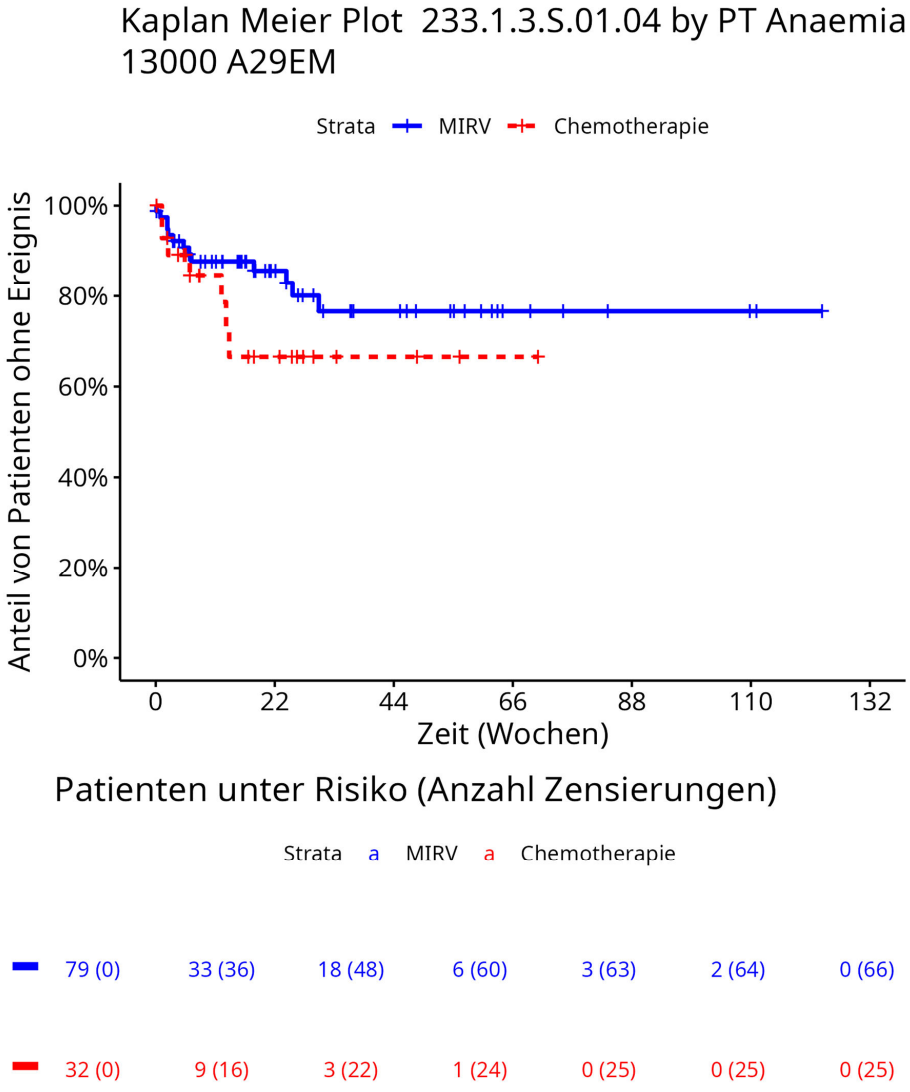
3.100.49. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Ödem peripher : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



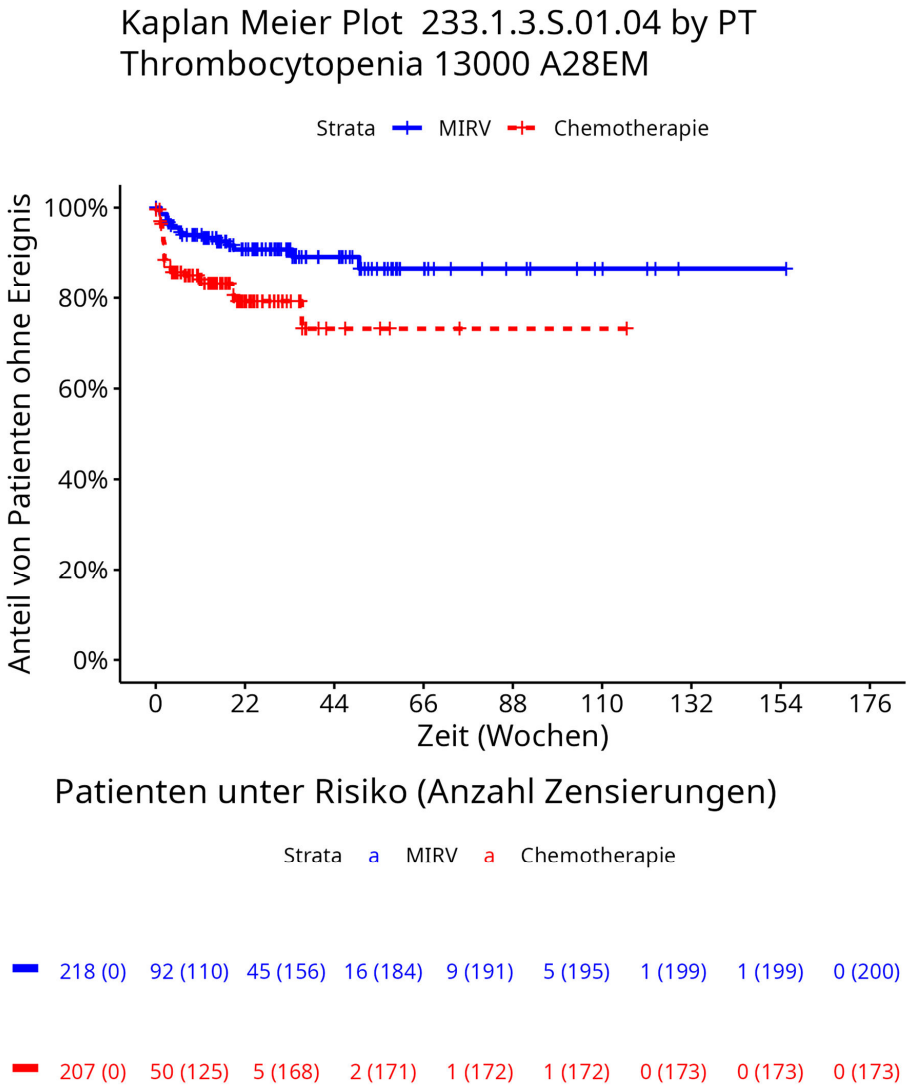
3.100.50. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : Daten aus Studie : MIRASOL



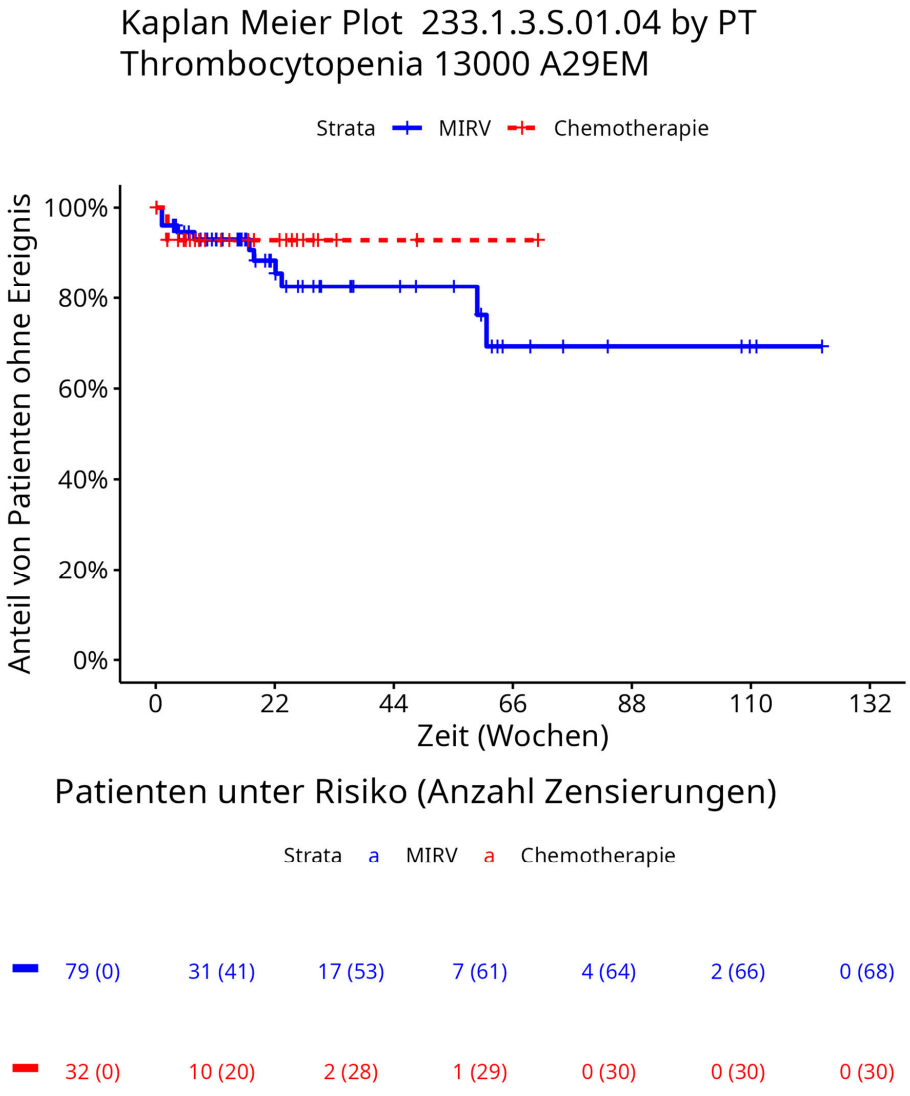
3.100.51. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Anämie : Daten aus Studie : FORWARD 1



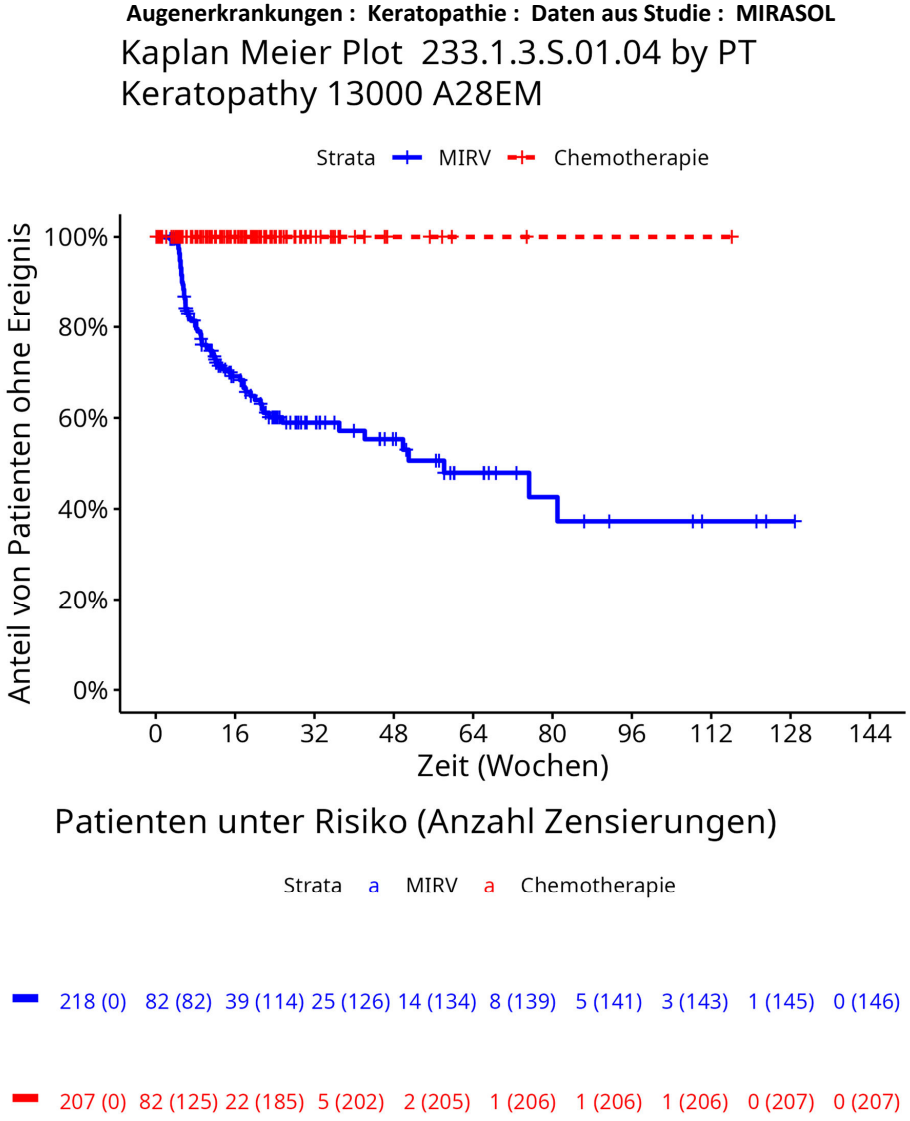
3.100.52. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : Daten aus Studie : MIRASOL



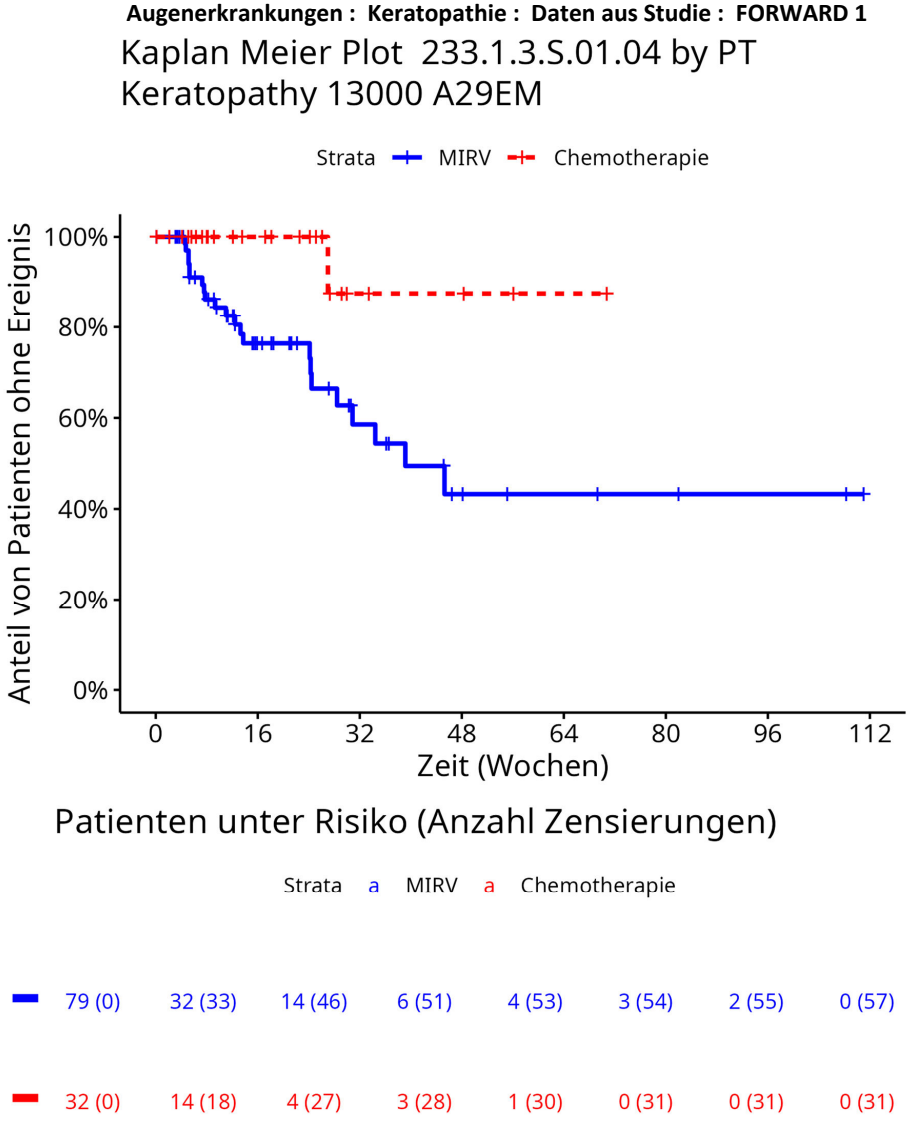
3.100.53. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems : Thrombozytopenie : Daten aus Studie : FORWARD 1



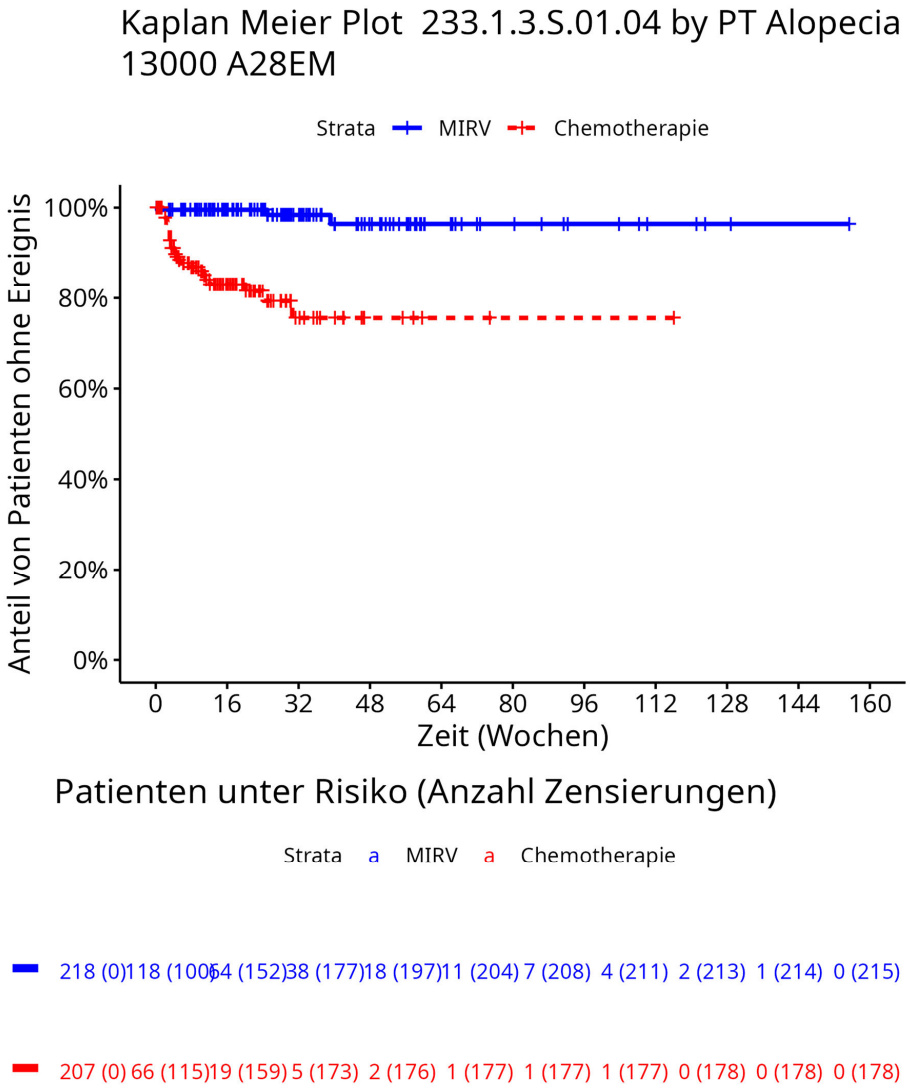
3.100.54. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Keratopathie : Daten aus Studie : MIRASOL



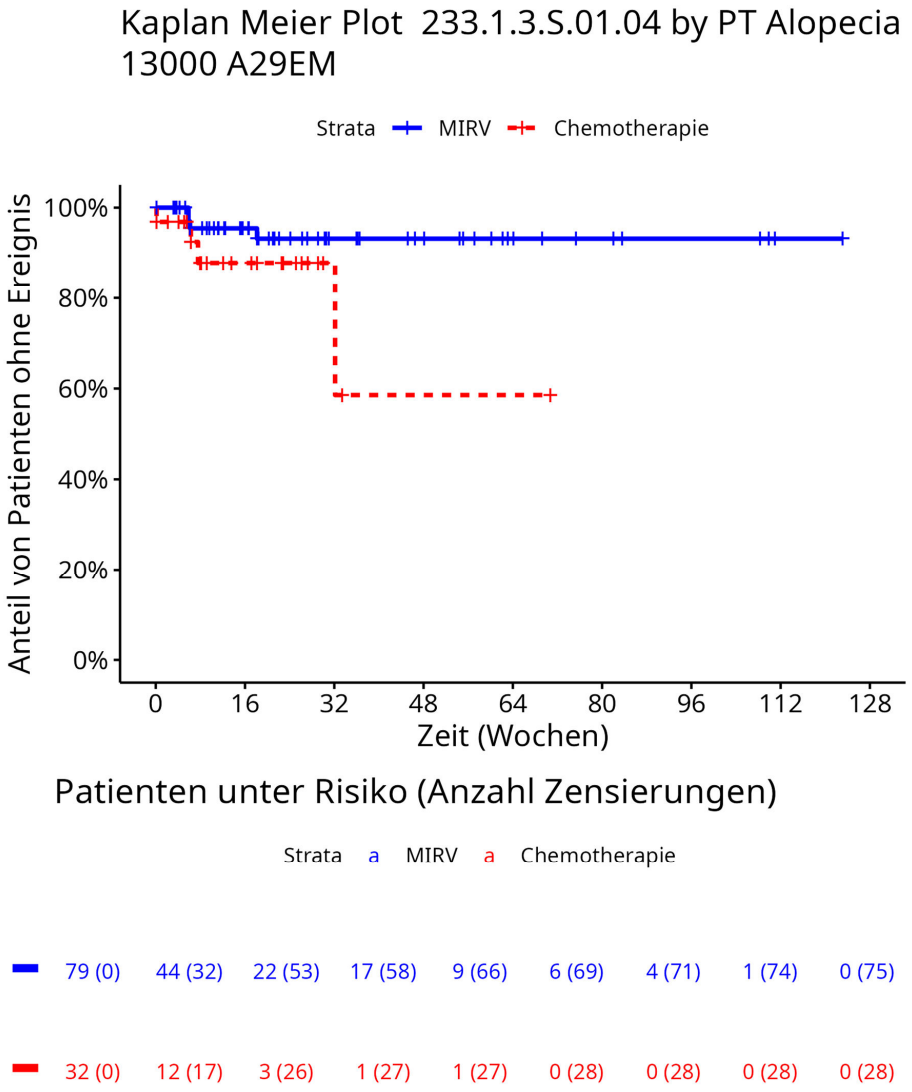
3.100.55. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Augenerkrankungen : Keratopathie : Daten aus Studie : FORWARD 1



3.100.56. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Alopezie : Daten aus Studie : MIRASOL



3.100.57. 233.1.3.S.01.04 Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes : Alopezie : Daten aus Studie : FORWARD 1



Anhang 4-I3.2: Schwere unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-I3.2.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT: Analyse

1. 233.1.3.S.04.02 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1. 233.1.3.S.04.02 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			
N	297	239	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**16 (5 %)**	**14 (6 %)**	**0,94 [0,460; 1,913] 0,8598**	**0,93 [0,441; 1,979] 0,8591**	**-0,00 [-0,043; 0,036] 0,8595**
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)	**45 (15 %)**	**0 (0 %)**	**6,24 [2,821; 13,795] < 0,0001**	**7,17 [3,069; 16,737] < 0,0001**	**0,15 [0,111; 0,194] < 0,0001**
Katarakt (PT)	17 (6 %)	0 (0 %)	2,72 [1,163; 6,367] 0,0210	2,89 [1,164; 7,185] 0,0222	0,06 [0,029; 0,082] < 0,0001

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Keratopathie (PT)	23 (8 %)	0 (0 %)	3,74 [1,659; 8,429] 0,0015	3,99 [1,666; 9,544] 0,0019	0,08 [0,052; 0,117] < 0,0001
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)	**16 (5 %)**	**11 (5 %)**	**1,06 [0,510; 2,220] 0,8690**	**1,07 [0,484; 2,357] 0,8713**	**0,00 [-0,035; 0,041] 0,8709**
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)	**8 (3 %)**	**19 (8 %)**	**0,34 [0,150; 0,777] 0,0104**	**0,32 [0,136; 0,760] 0,0097**	**-0,05 [-0,091; -0,013] 0,0092**

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	297	239	RR	OR	ARR
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. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE

2.1. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**297**	**239**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten schweren UE			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	0,51 [0,398; 0,663] < 0,0001
Ereignisse (%)	134 (45 %)	133 (56 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,57 [22,000; 44,714]	12,00 [9,143; 16,000]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

Anhang 4-I3.2.2: Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse

2. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE

2.1. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**297**	**239**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten schweren UE			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	0,51 [0,398; 0,663] < 0,0001
Ereignisse (%)	134 (45 %)	133 (56 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,57 [22,000; 44,714]	12,00 [9,143; 16,000]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

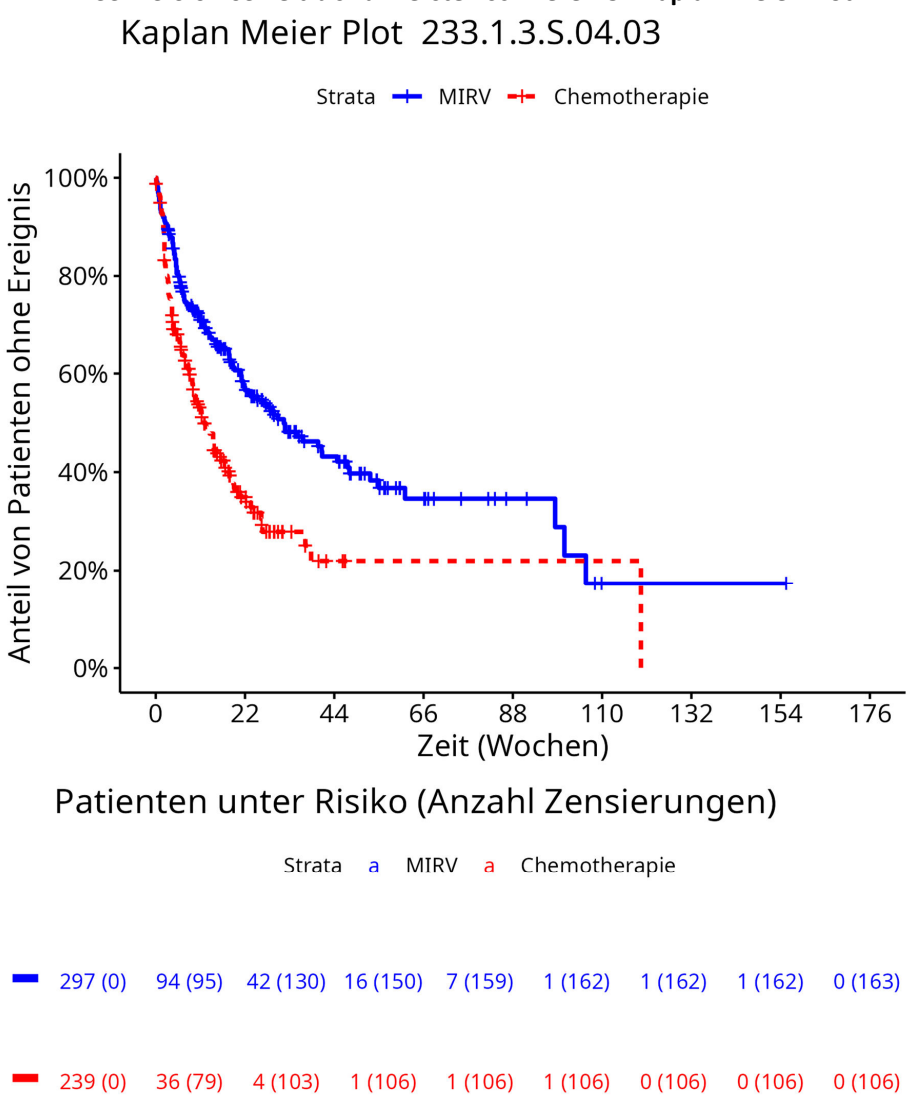
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.2.3: Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse

2.3.233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schweren UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9030
Region	0,8738
Stadium bei der Diagnose	0,3593
BRCA Status	0,3184
Baseline ECOG PS	0,7787
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5811
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,3845
Letztes Platin-freies Intervall	0,2617
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,8308
Daten aus Studie	0,5677
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	64 (41 %)	75 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	34,71 [22,000; 100,714]	14,29 [9,143; 19,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,380; 0,756] 0,0004	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	70 (49 %)	58 (59 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [18,143; 41,000]	9,71 [7,143; 14,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,359; 0,751] 0,0006	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.5. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Region			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	41 (48 %)	35 (62 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	22,86 [18,143; 44,714]	11,14 [4,286; 15,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,298; 0,777] 0,0031	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	93 (44 %)	98 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,86 [25,143; 55,000]	13,29 [9,286; 18,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,399; 0,719] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.6.233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	89 (46 %)	91 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	34,71 [21,714; 47,714]	14,14 [9,714; 17,714]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,392; 0,727] 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	45 (46 %)	41 (60 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	25,14 [16,143; 98,429]	8,29 [4,286; 19,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,316; 0,775] 0,0023	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.7.233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	14 (37 %)	20 (54 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	44,71 [14,714; NA]	11,29 [4,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,215; 0,962] 0,0347	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	120 (46 %)	113 (56 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [21,714; 41,000]	12,43 [9,143; 17,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,55 [0,420; 0,715] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.8. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	71 (41 %)	64 (48 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	44,71 [28,286; 98,429]	15,57 [10,429; 26,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,339; 0,697] 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	63 (51 %)	66 (64 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	19,43 [12,857; 31,571]	8,29 [5,143; 13,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,419; 0,856] 0,0050	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.9. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	74 (43 %)	68 (52 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,86 [23,429; 106,000]	14,14 [9,143; 24,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,55 [0,393; 0,775] 0,0007	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	60 (48 %)	65 (60 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,43 [15,286; 44,714]	10,86 [8,000; 14,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,328; 0,703] 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.10. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	84 (49 %)	86 (58 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	22,86 [15,286; 31,857]	11,29 [8,000; 15,000]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,435; 0,810] 0,0010	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	50 (40 %)	47 (52 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,86 [31,571; 106,000]	14,14 [9,286; 26,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,285; 0,672] 0,0002	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.11. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	51 (46 %)	66 (63 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	22,86 [12,857; NA]	8,29 [5,143; 11,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,362; 0,769] 0,0008	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	83 (45 %)	67 (50 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	36,29 [25,143; 47,714]	17,14 [12,429; 23,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,55 [0,391; 0,771] 0,0006	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.12. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	54 (45 %)	41 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	40,86 [25,143; 100,714]	17,14 [9,286; 36,857]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,57 [0,372; 0,869] 0,0101	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	55 (47 %)	60 (63 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	22,86 [18,000; 40,000]	11,57 [8,000; 15,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,363; 0,785] 0,0014	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	25 (41 %)	32 (59 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	47,29 [10,286; NA]	5,86 [3,286; 18,143]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,263; 0,780] 0,0039	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.13. 233.1.3.S.04.03 Zeit bis zum ersten schweren UE: Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE			
Daten aus Studie			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	97 (44 %)	113 (55 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,57 [21,143; 47,714]	14,14 [9,714; 17,714]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,411; 0,716] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	37 (47 %)	20 (62 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	31,86 [19,000; NA]	9,00 [3,143; 10,429]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,272; 0,835] 0,0126	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

Anhang 4-I3.2.4: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Analyse

3. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	297	239	
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**16 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**14 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**0,73 [0,350; 1,514] 0,3974**
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 [0,347; 1,832] 0,5955**
Augenerkrankungen (SOC)	**45 (15 %) 106,00 [98,429; NA] (Wochen)**	**0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**NA [NA; NA] < 0,0001**
Katarakt (PT)	17 (6 %) 131,86 [98,429; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,0527

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	**297**	**239**	
Keratopathie (PT)	23 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	21 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,0002
Sehschärfe vermindert (PT)	12 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,0185
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**16 (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)	**8 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**19 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**0,24 [0,098; 0,572] 0,0006**

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	297	239	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

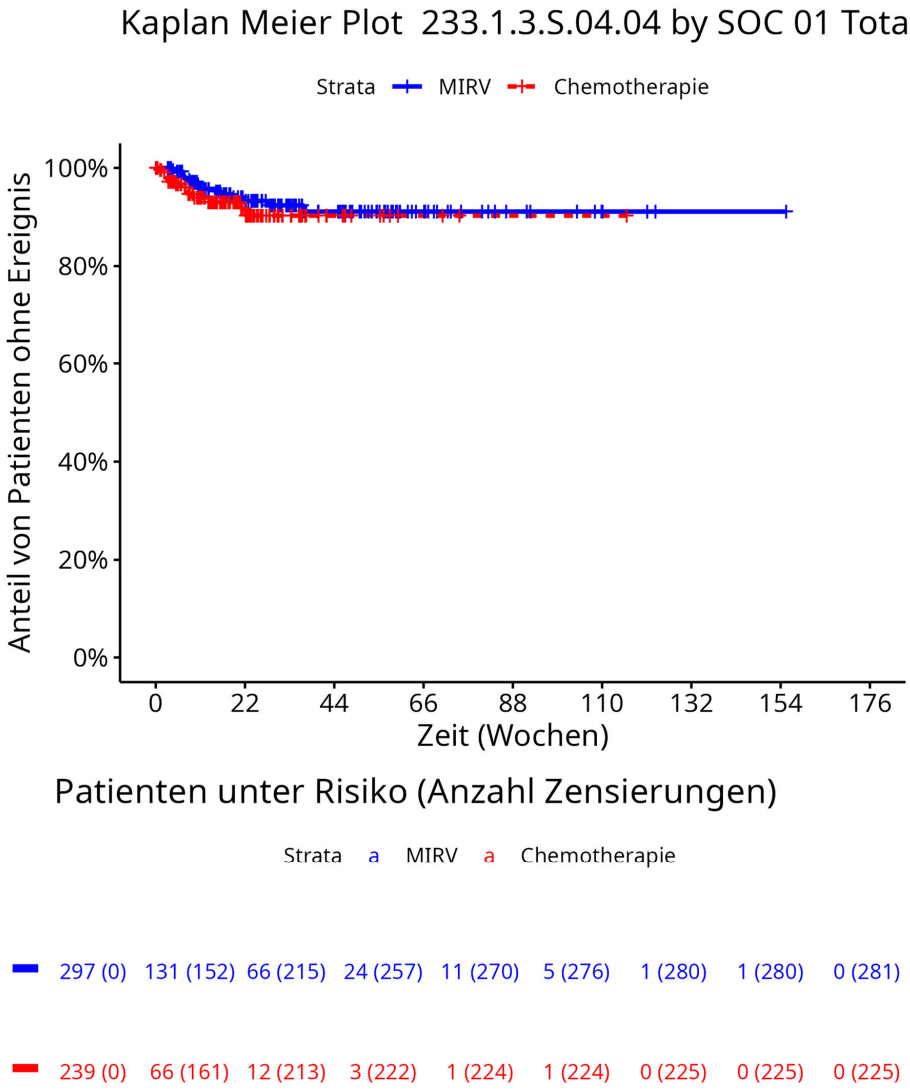
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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).

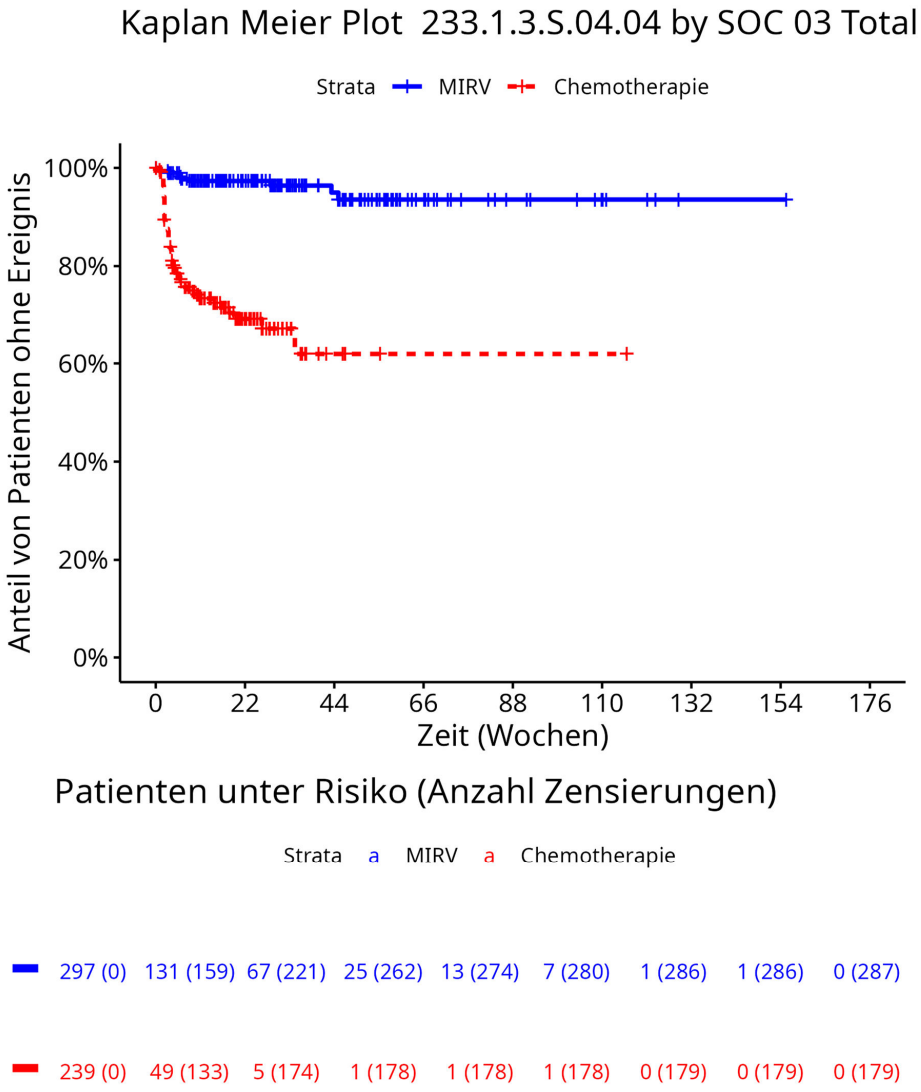
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

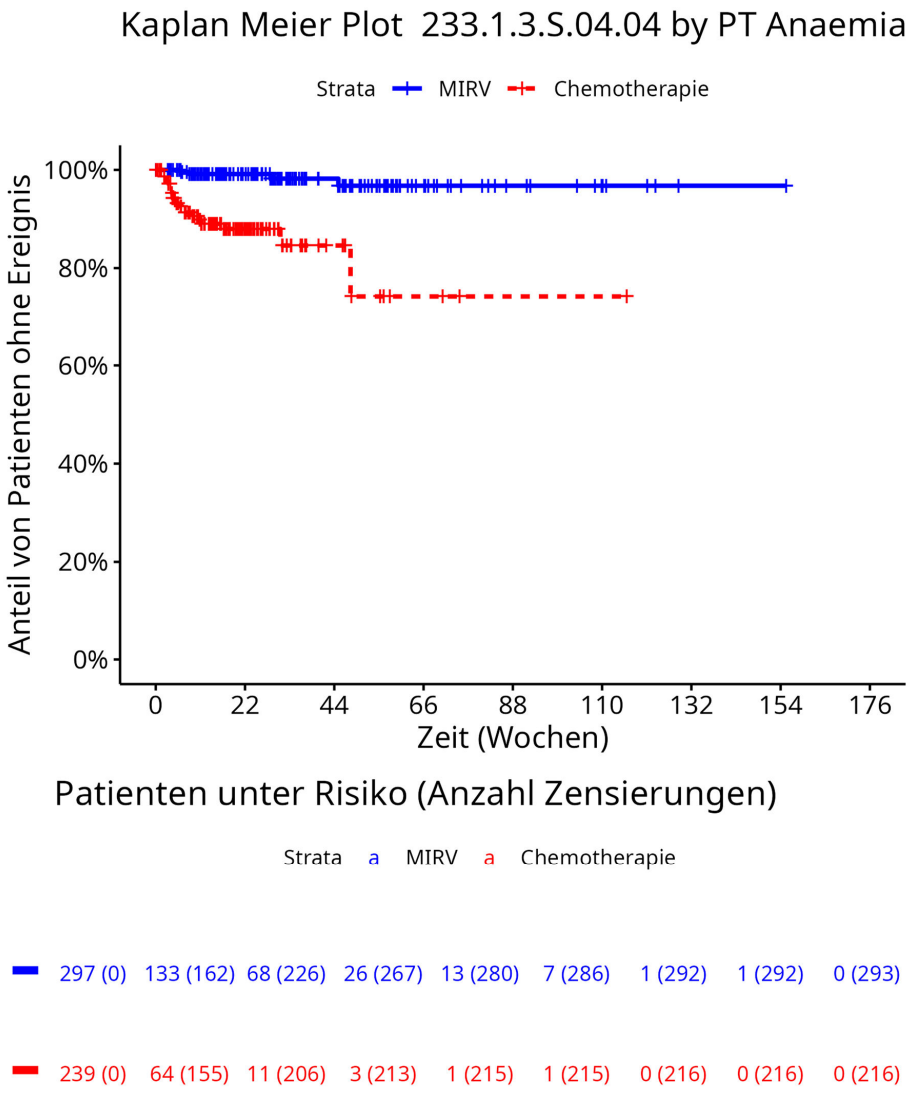
3.2. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



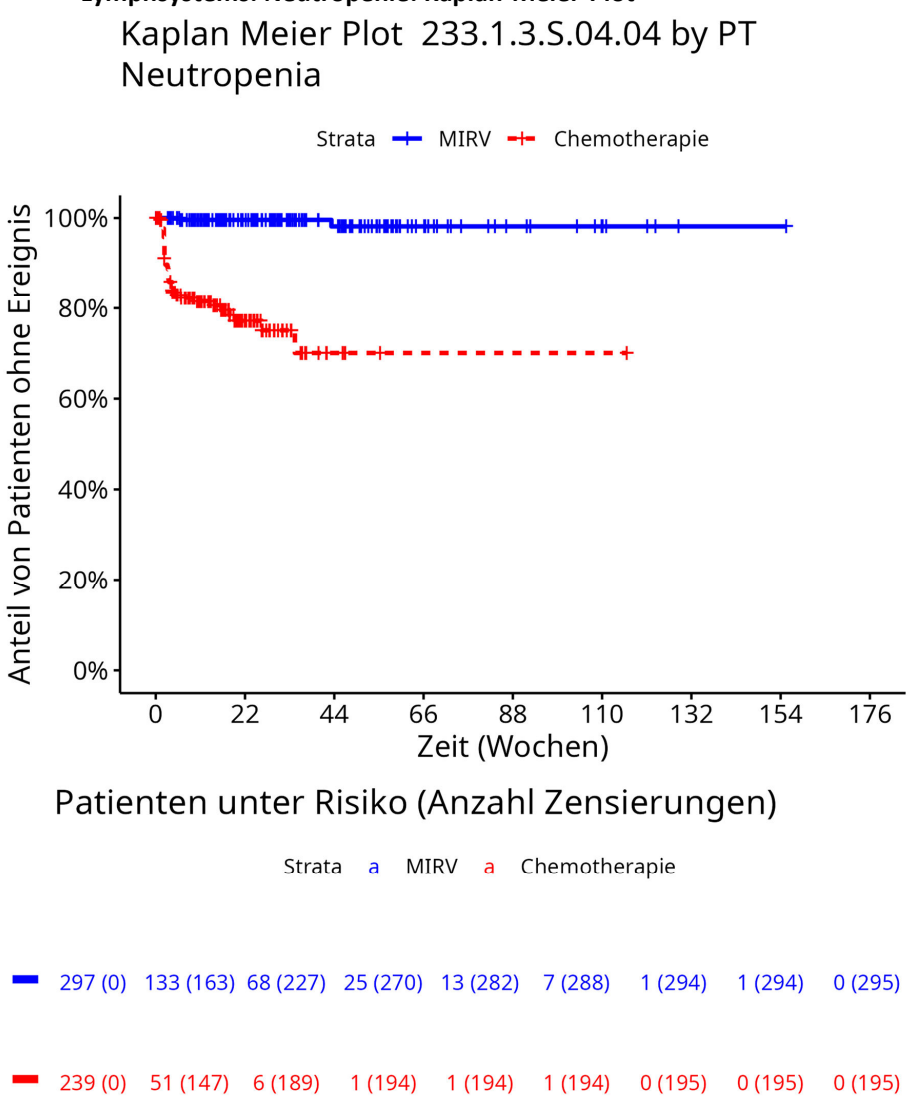
3.3. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



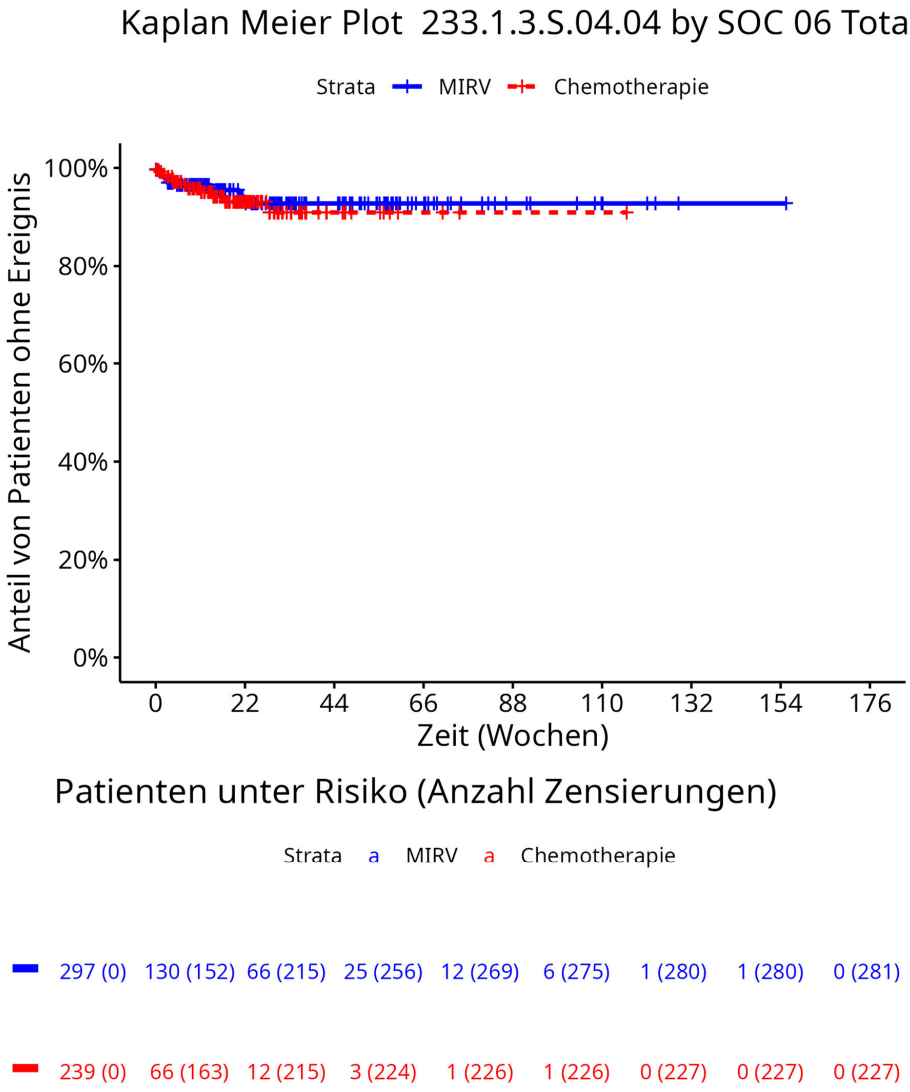
3.4. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie: Kaplan-Meier-Plot



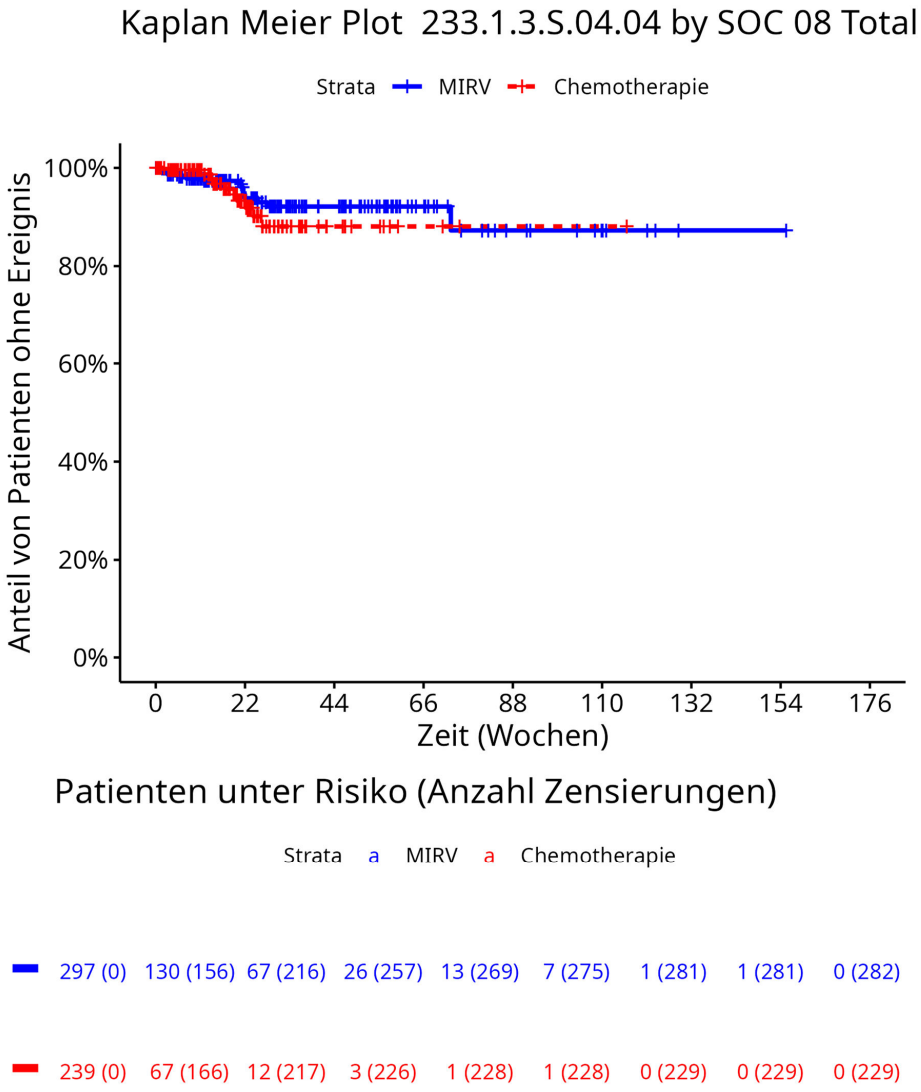
3.5. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie: Kaplan-Meier-Plot



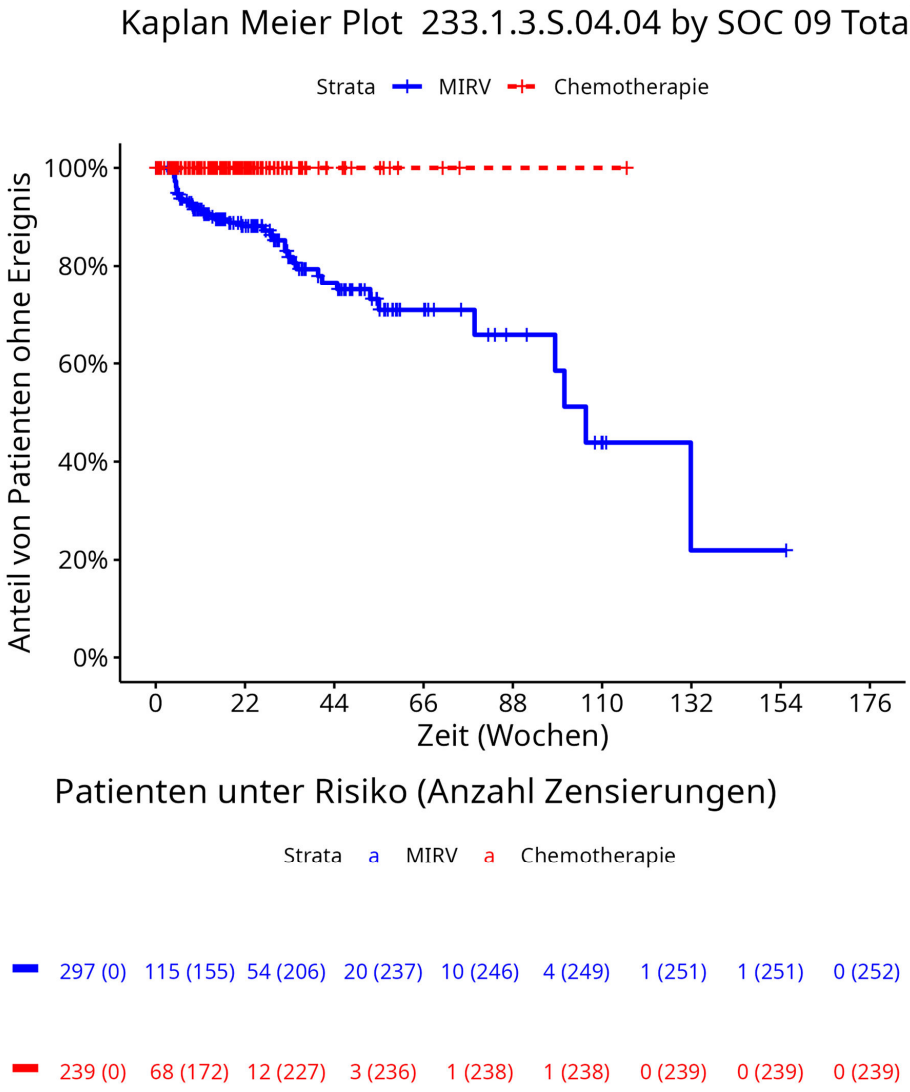
3.6. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



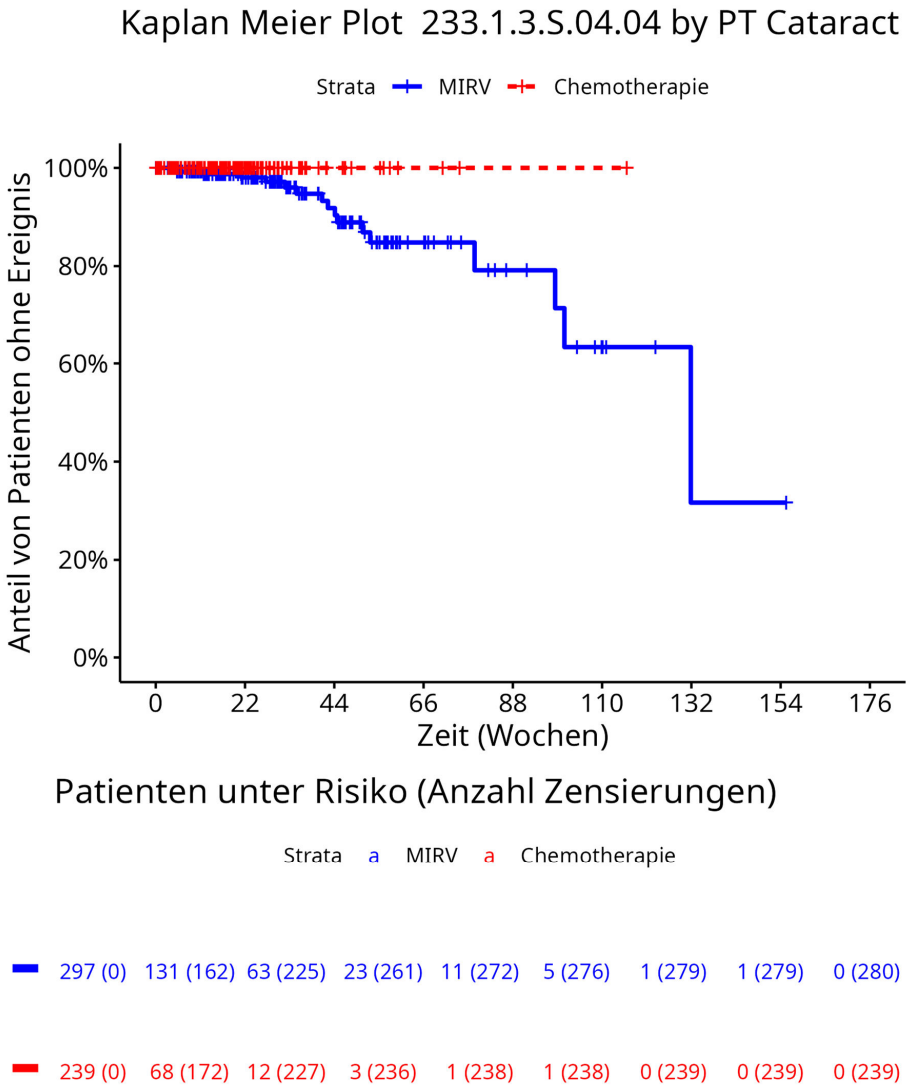
3.7. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Nervensystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



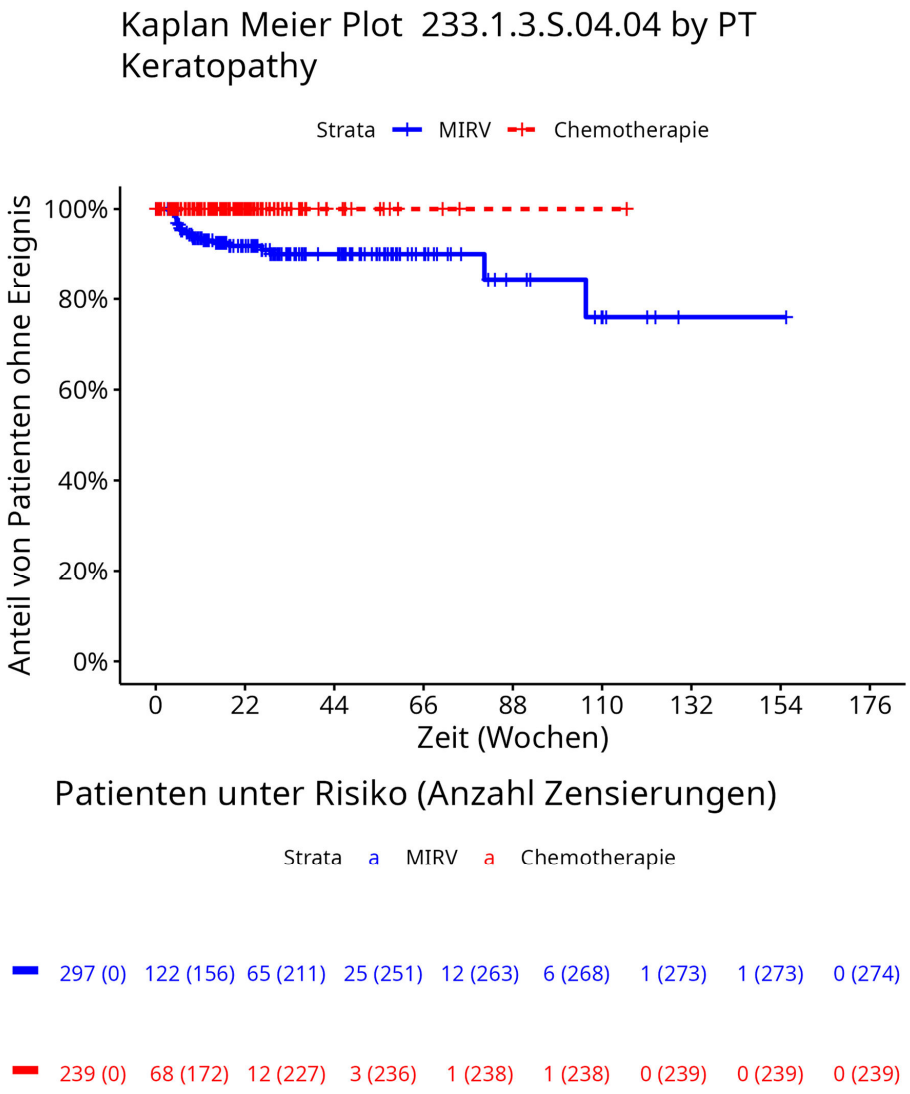
3.8. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



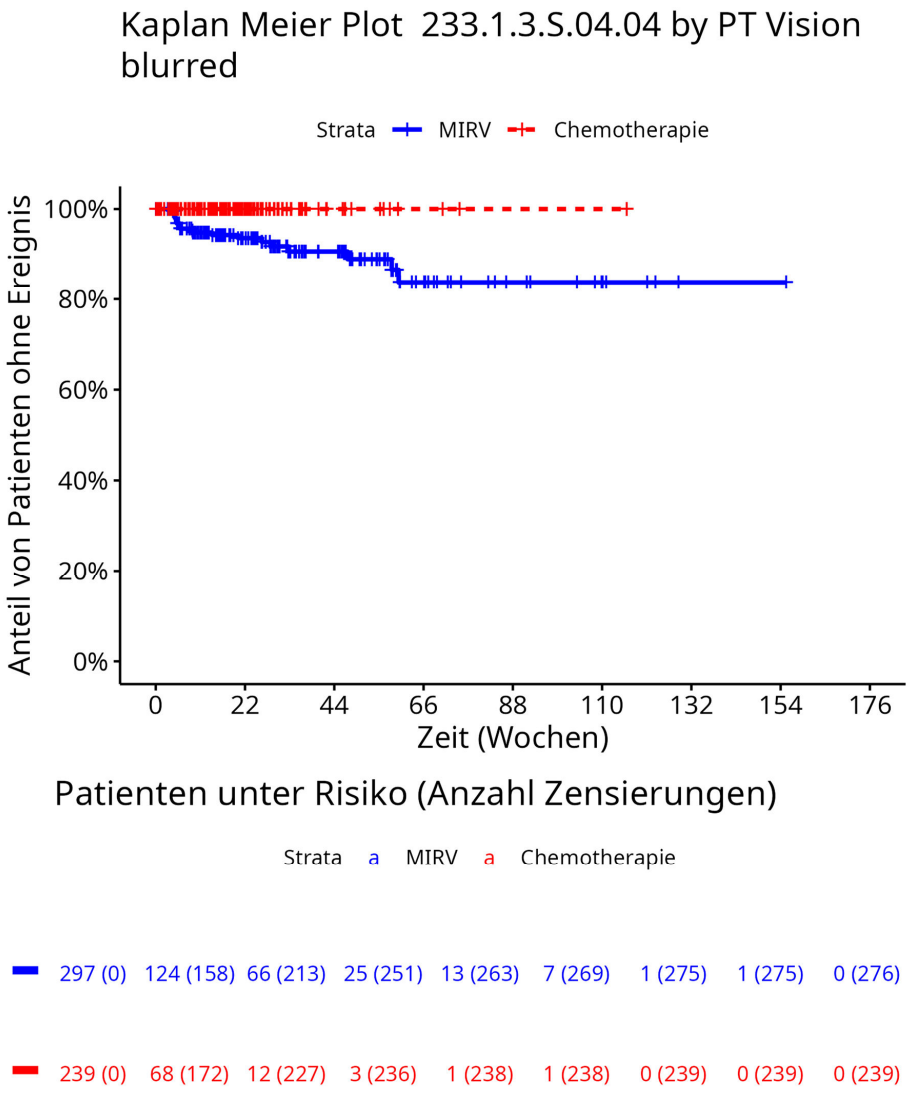
3.9. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Katarakt: Kaplan-Meier-Plot



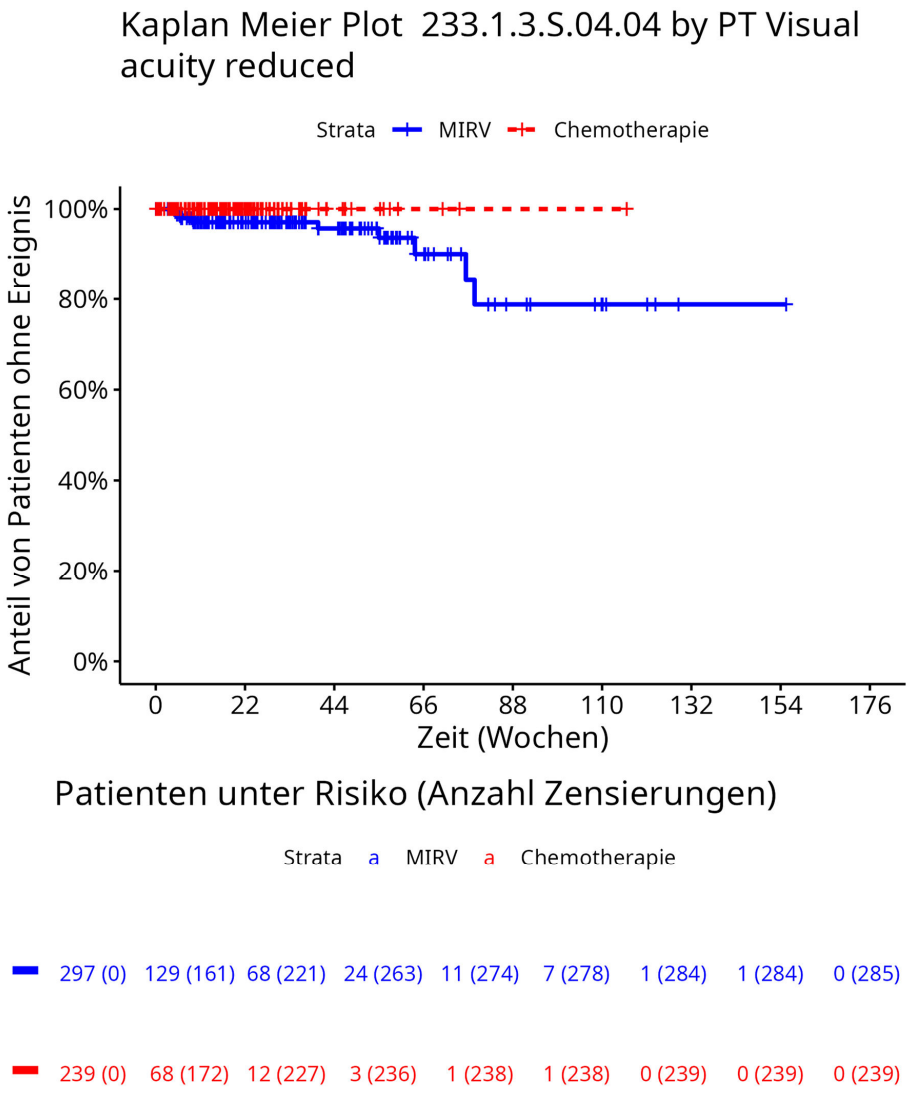
3.10. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Keratopathie: Kaplan-Meier-Plot



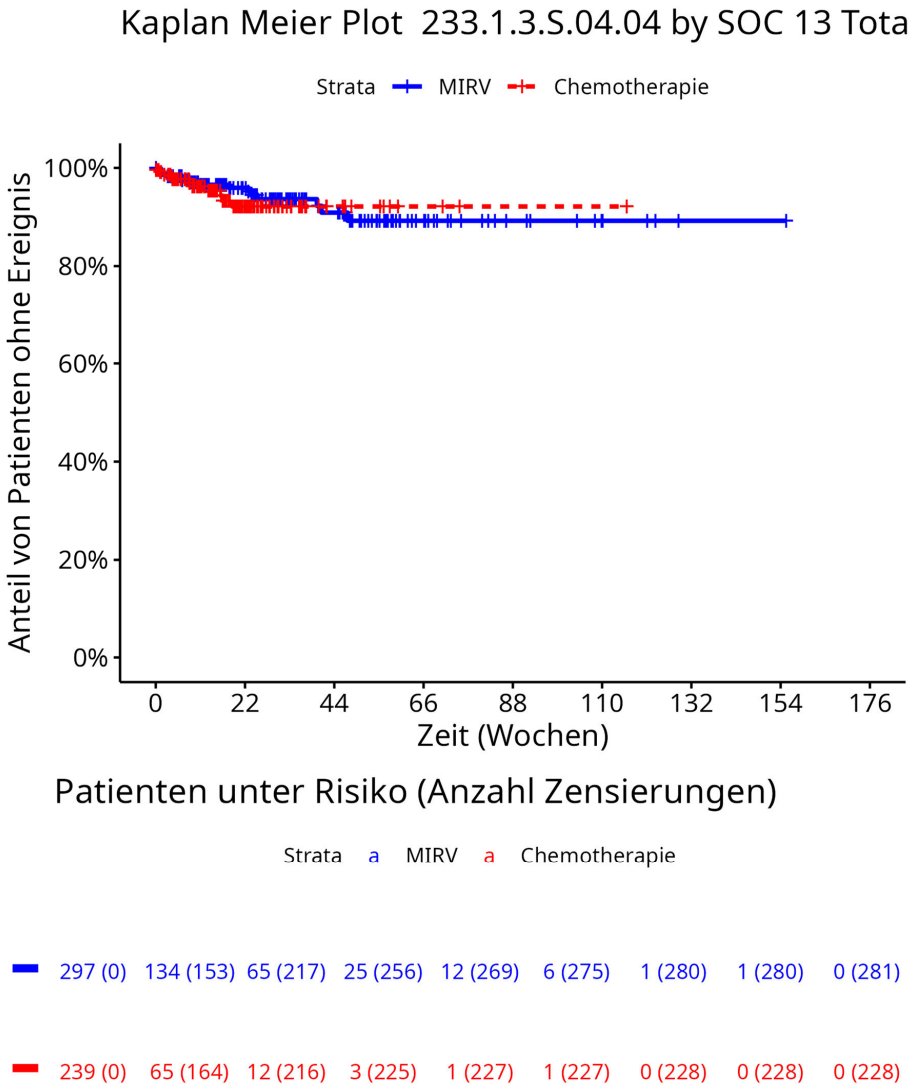
3.11. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehen verschwommen: Kaplan-Meier-Plot



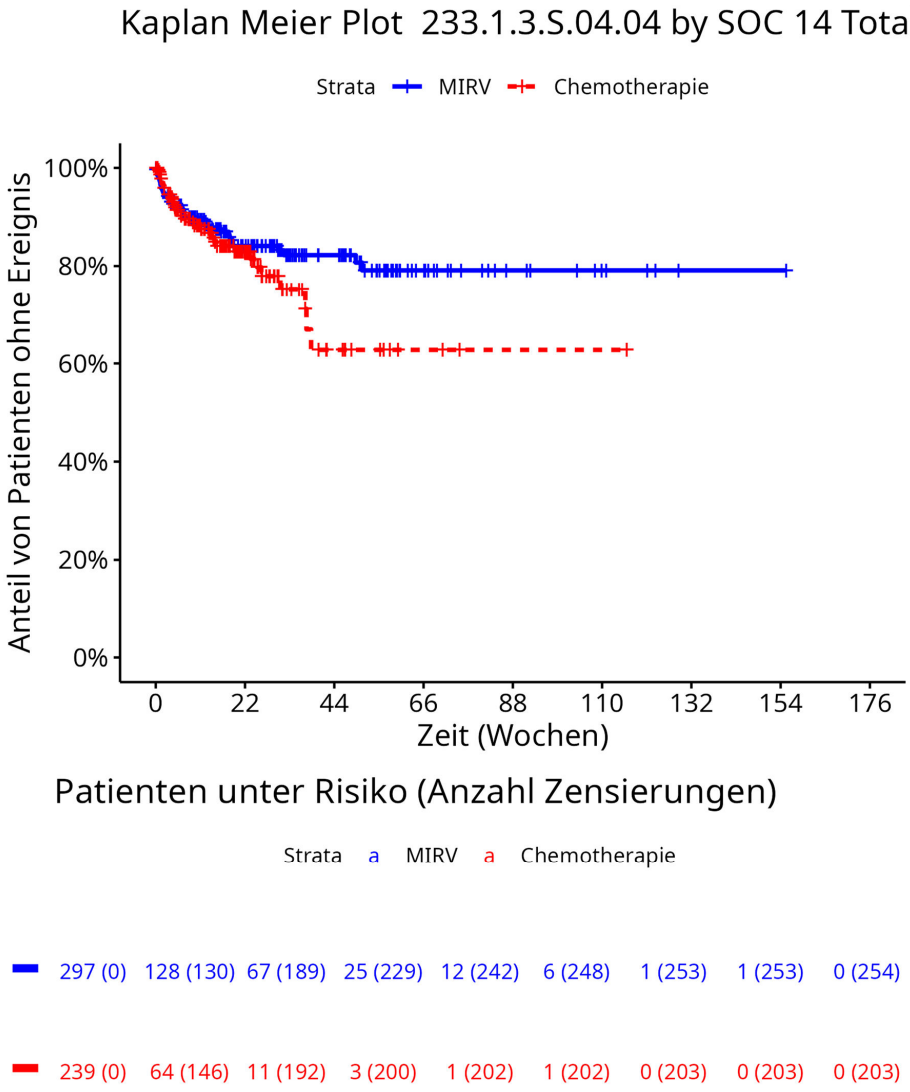
3.12. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert: Kaplan-Meier-Plot



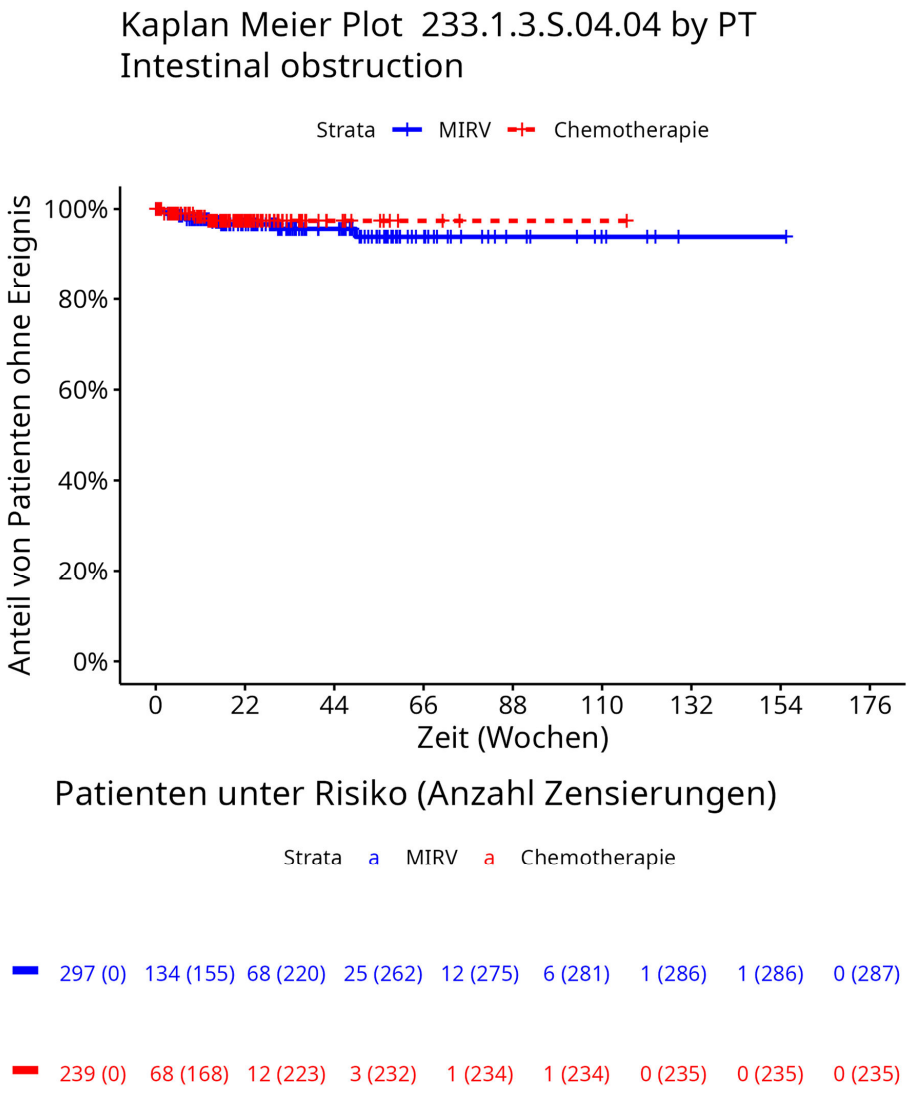
3.13. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



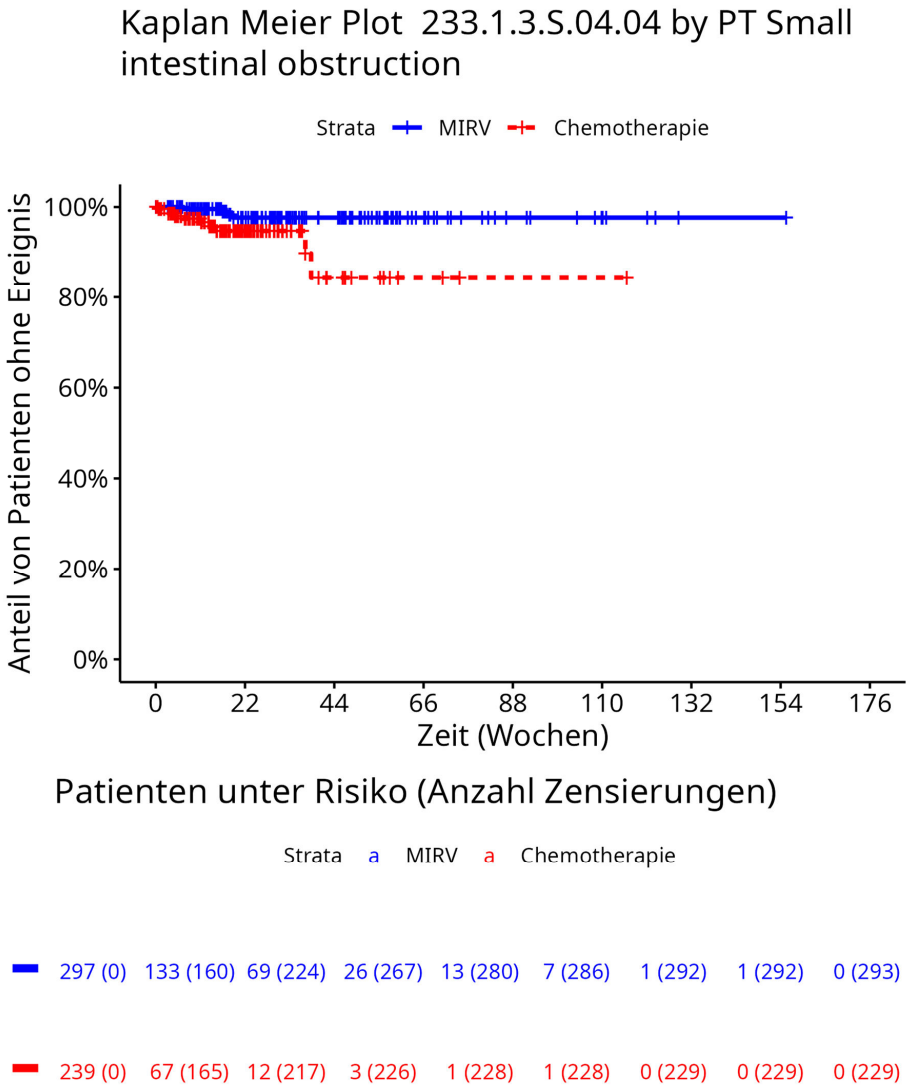
3.14. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



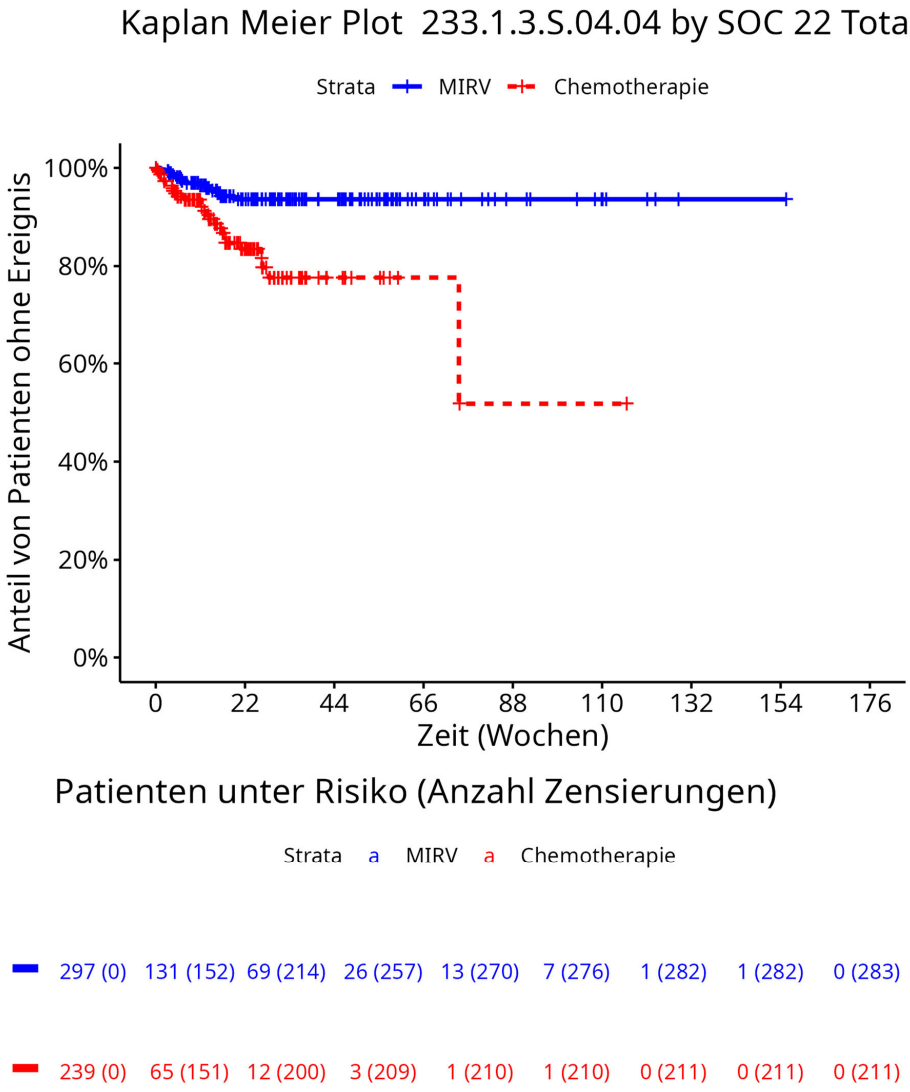
3.15. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Darmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



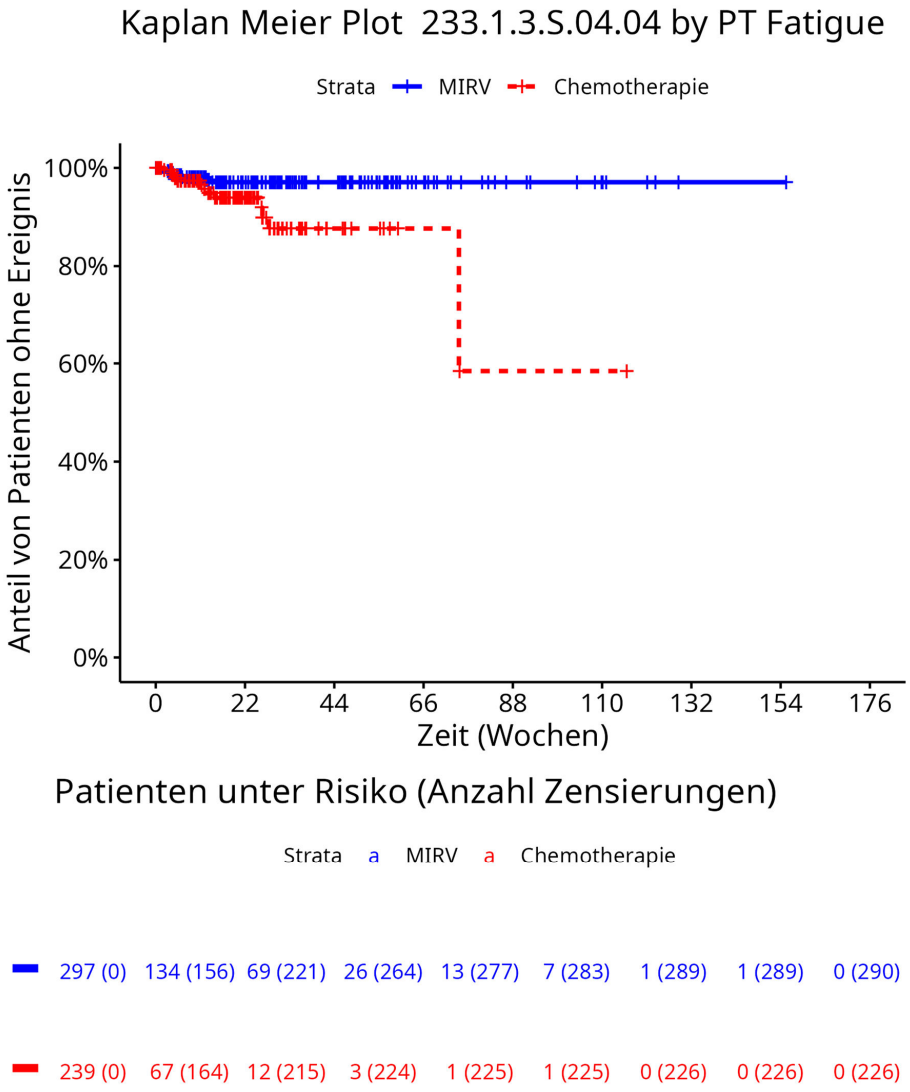
3.16. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



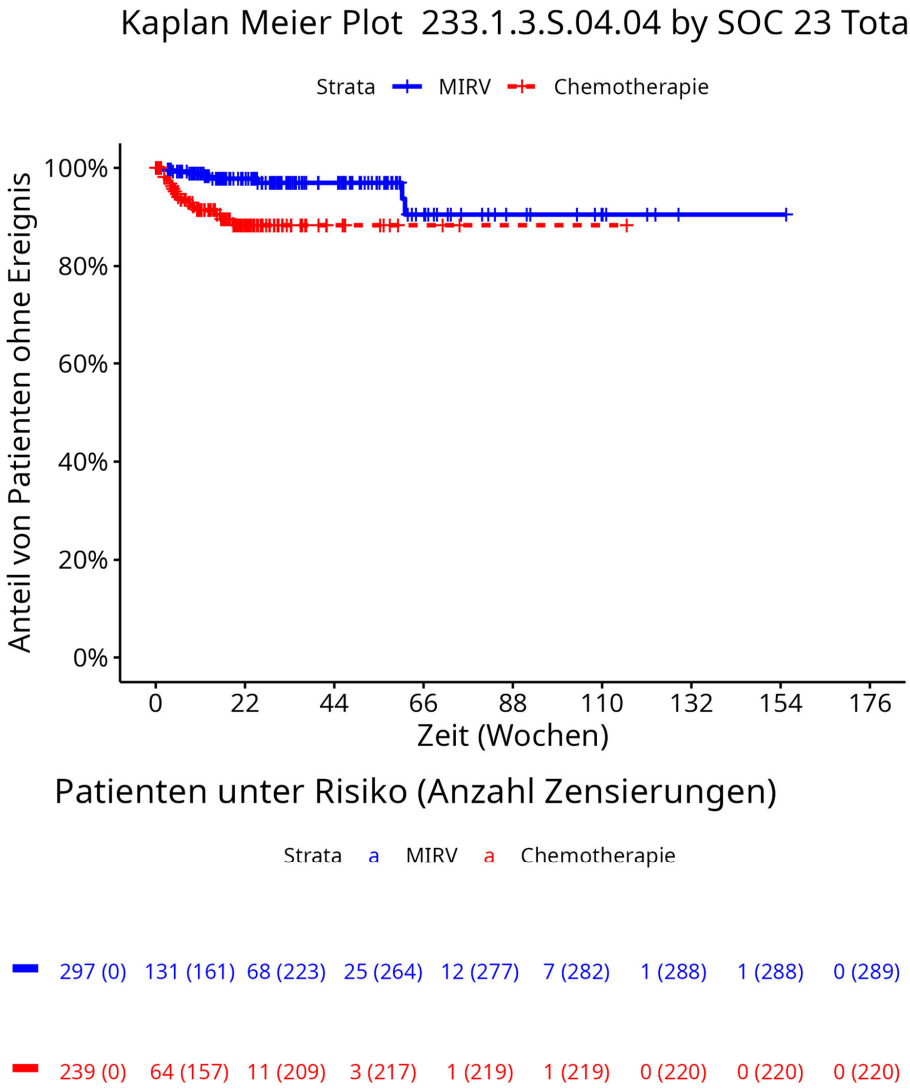
3.17. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



3.18. 233.1.3.S.04.04 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



3.19. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Untersuchungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.2.5: Zeit bis zum ersten schweren UE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse

3.20. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9668
Region	0,7166
Stadium bei der Diagnose	0,8509
BRCA Status	0,7683
Baseline ECOG PS	0,8170
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3336
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,5080
Letztes Platin-freies Intervall	0,6240
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7643
Daten aus Studie	0,7733
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Anämie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2837
Region	0,6561
Stadium bei der Diagnose	0,6989
BRCA Status	0,2927
Baseline ECOG PS	0,5731
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5426
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0564
Letztes Platin-freies Intervall	0,8839
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,9281
Daten aus Studie	0,4811
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Neutropenie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,8157
Region	0,6886
Stadium bei der Diagnose	0,9993
BRCA Status	0,4128
Baseline ECOG PS	0,1631
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1491
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0802
Letztes Platin-freies Intervall	0,0763
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,3789
Daten aus Studie	0,1788
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Augenerkrankungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	1,0000
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	1,0000
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9999
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
Daten aus Studie	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Keratopathie: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,9999
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	1,0000
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9999
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
Daten aus Studie	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Sehen verschwommen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	1,0000
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	1,0000
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	1,0000
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
Daten aus Studie	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Sehschärfe vermindert: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9999
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Dünndarmobstruktion: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,1418
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,3288
Region	0,2600
Stadium bei der Diagnose	0,3932
BRCA Status	0,0140
Baseline ECOG PS	0,1325
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,7205
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,5721
Letztes Platin-freies Intervall	0,0208
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,6196
Daten aus Studie	0,5111
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Ermüdung: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	0,2136
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,9095
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Untersuchungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,6607
Region	0,8654
Stadium bei der Diagnose	0,9975
BRCA Status	0,3737
Baseline ECOG PS	0,2118
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,5239
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0056
Letztes Platin-freies Intervall	0,0408
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,6450
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

3.21. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Alter			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	31 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,024; 0,205] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	6 (4 %)	29 (29 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,035; 0,242] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	11 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,017; 0,387] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	12 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,022; 0,467] 0,0003	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	21 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,02 [0,003; 0,193] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	23 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,02 [0,003; 0,173] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	23 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	22 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0020	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	15 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [106,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0006	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	8 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0330	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
< 65 Jahre	N	155	140

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	13 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0034	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	8 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0477	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	15 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,18 [0,059; 0,543] 0,0006	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	10 (7 %)	13 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [74,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,170; 0,905] 0,0278	
Untersuchungen (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	9 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,074; 0,863] 0,0205	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	10 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,066; 0,743] 0,0088	

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**	
	MIRV	**Chemotherapie**
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population *Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020* *Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie* *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.*		

3.22. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Region			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	19 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [6,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,016; 0,208] < 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	6 (3 %)	41 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,037; 0,215] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	9 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,020; 0,469] 0,0007	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	14 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,022; 0,439] 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	12 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,005; 0,321] < 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	1 (0,5 %)	32 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,02 [0,002; 0,125] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	14 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0059	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	31 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [106,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0401	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	16 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0009	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
USA	N	86	56

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	7 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0464	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	14 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0047	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	9 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [26,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,059; 0,679] 0,0064	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	10 (5 %)	19 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [74,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,150; 0,713] 0,0037	
Untersuchungen (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	3 (3 %)	7 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,064; 1,023] 0,0412	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	5 (2 %)	12 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,067; 0,646] 0,0035	

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**	
	MIRV	**Chemotherapie**
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population *Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020* *Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie* *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.*		

3.23. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Stadium bei der Diagnose			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	5 (3 %)	38 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,025; 0,180] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	5 (5 %)	21 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,042; 0,315] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	13 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,034; 0,461] 0,0003	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	9 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,007; 0,488] 0,0004	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	29 (17 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,02 [0,002; 0,134] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	15 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,03 [0,004; 0,258] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	35 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	10 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0315	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	18 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [106,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0004	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	5 (5 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0619	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	15 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0017	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	6 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1281	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	7 (4 %)	20 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [74,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,086; 0,501] 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	7 (7 %)	8 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,156; 1,243] 0,1225	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung (PT)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	10 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [74,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [0,046; 0,651] 0,0040	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	3 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,66 [0,143; 3,019] 0,5928	
Untersuchungen (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	11 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,068; 0,747] 0,0083	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	4 (4 %)	8 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,067; 0,833] 0,0191	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.24. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
BRCA Status			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	2 (5 %)	11 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,029; 0,652] 0,0030	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	8 (3 %)	49 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,037; 0,173] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	4 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0182	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	19 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,037; 0,345] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	8 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [16,143; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,013; 0,831] 0,0063	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	1 (0,4 %)	36 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,01 [0,002; 0,096] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	7 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0790	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	38 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	3 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0956	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	20 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Positiv	N	38	37

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	3 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1559	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	18 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0014	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	7 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [14,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0014	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	14 (5 %)	21 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [74,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,194; 0,765] 0,0058	
Untersuchungen (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	1 (3 %)	6 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [16,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,013; 1,001] 0,0175	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	7 (3 %)	13 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,111; 0,759] 0,0089	

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**	
	MIRV	**Chemotherapie**
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population *Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020* *Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie* *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.*		

3.25. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Baseline ECOG PS			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	5 (3 %)	32 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,025; 0,187] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	26 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,044; 0,309] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	9 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,019; 0,494] 0,0010	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	13 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,021; 0,444] 0,0002	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	25 (19 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,03 [0,007; 0,142] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	19 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	32 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [78,571; 131,857]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0035	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	15 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [106,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0021	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	8 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0148	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	14 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0048	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	7 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0407	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	5 (3 %)	16 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,068; 0,511] 0,0003	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	9 (7 %)	11 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [74,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,197; 1,189] 0,1129	
Untersuchungen (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	6 (3 %)	9 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,104; 0,962] 0,0378	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	10 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		**Behandlungsarm**	
		MIRV	**Chemotherapie**
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [0,029; 0,621] 0,0024	
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population *Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020* *Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie* *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.*			

3.26. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	30 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,020; 0,185] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	30 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,042; 0,258] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	11 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,020; 0,472] 0,0005	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	12 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,020; 0,421] 0,0002	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	24 (18 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,009; 0,179] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	20 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	23 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0011	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	22 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [106,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0077	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0035	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	11 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0137	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	10 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0135	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	8 (5 %)	17 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [74,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,108; 0,601] 0,0011	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	11 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,123; 0,928] 0,0301	
Untersuchungen (SOC)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	8 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,094; 1,069] 0,0543	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	11 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,429; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,056; 0,634] 0,0035	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.27. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	6 (3 %)	38 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,039; 0,230] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	22 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,025; 0,233] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	20 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,03 [0,004; 0,236] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	3 (3 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,084; 2,312] 0,3372	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	24 (16 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,012; 0,226] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	20 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	29 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	16 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0150	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	17 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0005	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [106,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0585	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	15 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0031	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0602	
Augenerkrankungen: Sehschärfe vermindert (PT)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	10 (6 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [76,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0312	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,3007	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	9 (5 %)	15 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [0,160; 0,860] 0,0182	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	13 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [74,714; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,072; 0,584] 0,0015	
Untersuchungen (SOC)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	7 (4 %)	6 (4 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,183; 1,895] 0,3769	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	13 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,05 [0,006; 0,382] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.28. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Letztes Platin-freies Intervall			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	31 (30 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	34,29 [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,037; 0,255] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	5 (3 %)	29 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,029; 0,217] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	10 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,009; 0,559] 0,0006	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	13 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,030; 0,420] 0,0002	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	21 (20 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,013; 0,240] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	23 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	28 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0006	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	10 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0042	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	13 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [106,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0067	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	8 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0123	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	13 (7 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0168	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	16 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [0,020; 0,379] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	12 (6 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,230; 1,181] 0,1211	
Untersuchungen (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	11 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,511] 0,0003	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	7 (4 %)	8 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		**Behandlungsarm**	
		MIRV	**Chemotherapie**
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,122; 1,178] 0,0878	
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population *Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020* *Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie* *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.*			

3.29. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	7 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,023; 0,440] 0,0013	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	4 (3 %)	29 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,021; 0,231] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	3 (5 %)	24 (44 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	18,14 [4,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,021; 0,248] < 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,15 [0,012; 2,017] 0,1400	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	2 (2 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,714; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,022; 0,527] 0,0010	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	10 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,008; 0,490] 0,0003	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	1 (1 %)	5 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [34,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,03 [0,004; 0,342] 0,0006	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	22 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	1 (2 %)	17 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [6,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,005; 0,288] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	21 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0072	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	0 (0 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [41,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0010	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0233	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	6 (5 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [106,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0834	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	12 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [81,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0020	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	5 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0516	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	5 (4 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1800	
Paclitaxel	N	116	95

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	Ereignisse, n (%)	10 (9 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0118	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0293	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	3 (2 %)	8 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [74,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,16 [0,042; 0,630] 0,0045	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	9 (8 %)	16 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [27,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,155; 0,828] 0,0136	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	4 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,065; 1,963] 0,2188	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.30. 233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Daten aus Studie			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	6 (3 %)	51 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,032; 0,181] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	9 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	34,29 [6,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,031; 0,359] 0,0001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	21 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [48,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [0,013; 0,257] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,037; 1,941] 0,2076	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	2 (1 %)	36 (17 %)

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [0,009; 0,158] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	8 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	34,29 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	34 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1395	
Augenerkrankungen: Keratopathie (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	21 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [106,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,5413	
Augenerkrankungen: Sehen verschwommen (PT)			

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	18 (8 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0008	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	3 (4 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,3349	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	10 (5 %)	22 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,149; 0,670] 0,0016	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	4 (5 %)	6 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,060; 0,779] 0,0185	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	5 (2 %)	11 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,105; 0,883] 0,0217	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	74,71 [NA; NA]

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,040; 2,222] 0,2497	
Untersuchungen (SOC)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	6 (3 %)	17 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,082; 0,577] 0,0008	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	2 (3 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,045; 2,293] 0,2692	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

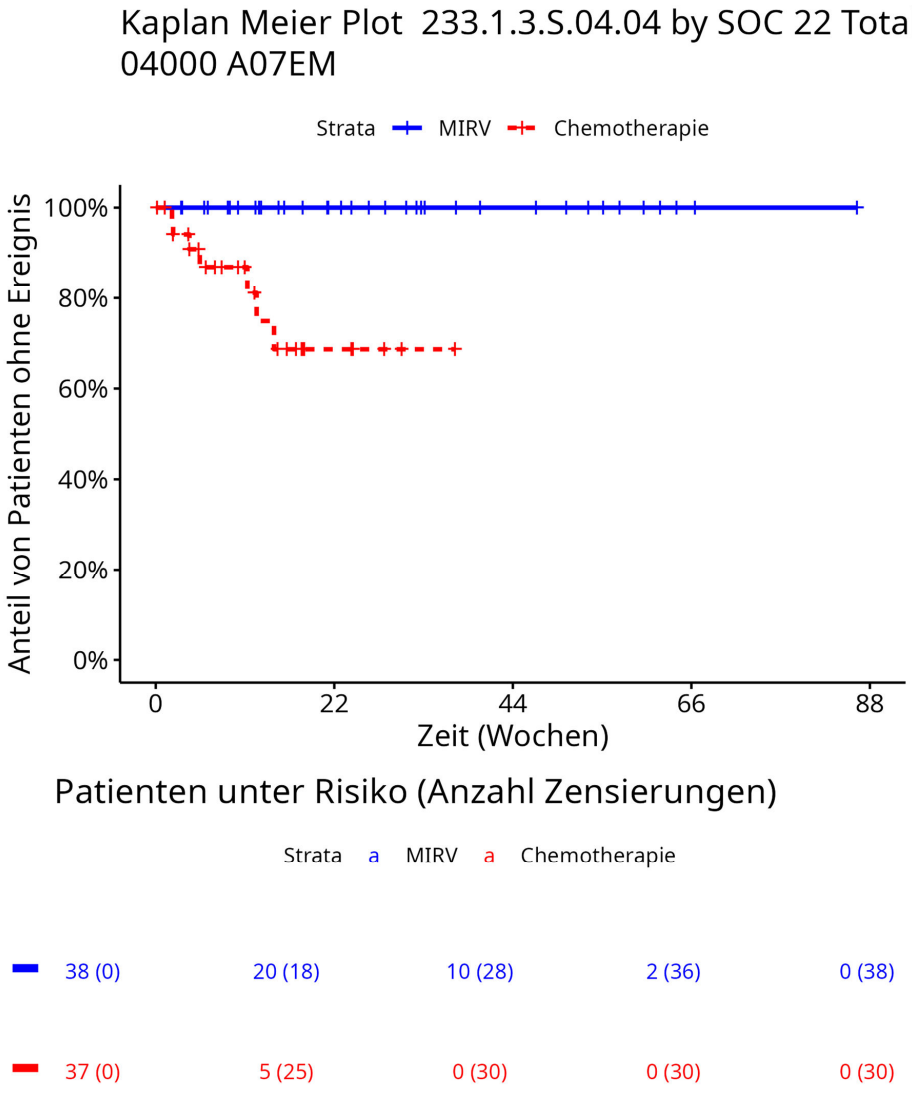
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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).

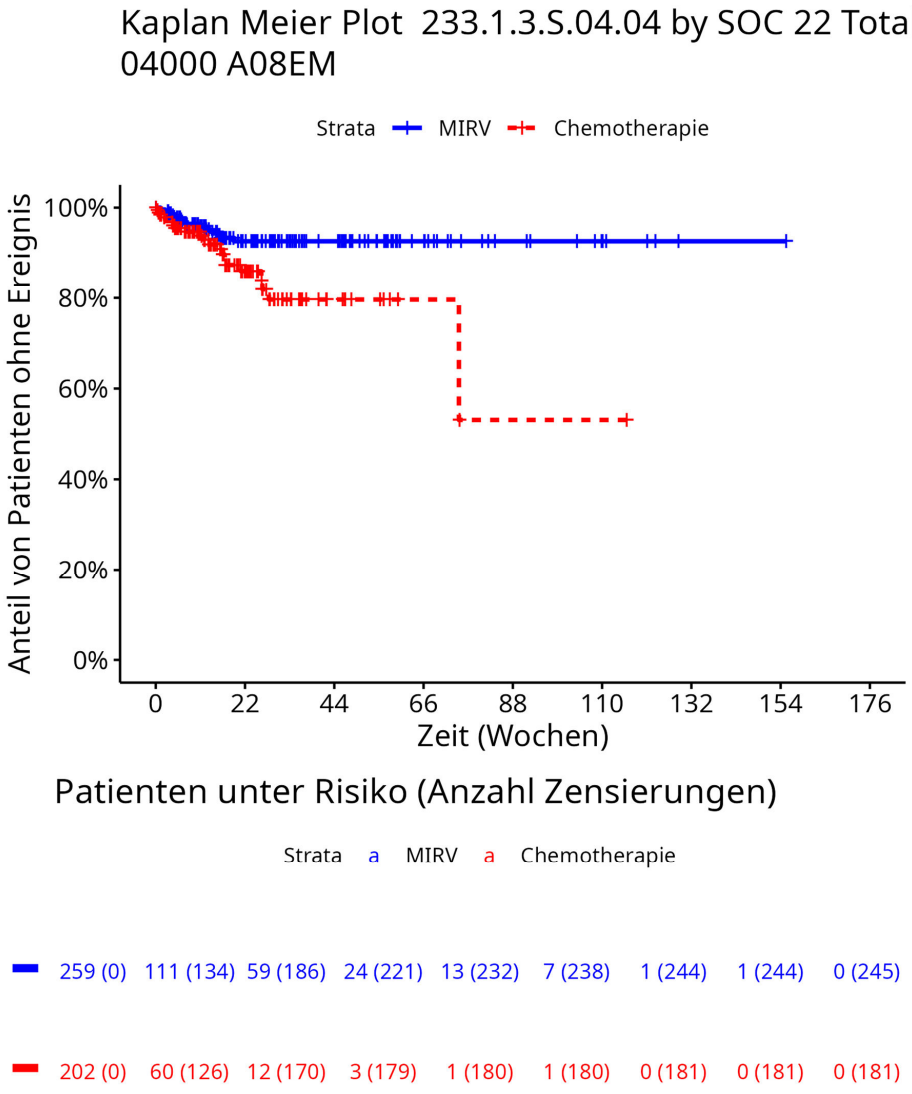
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

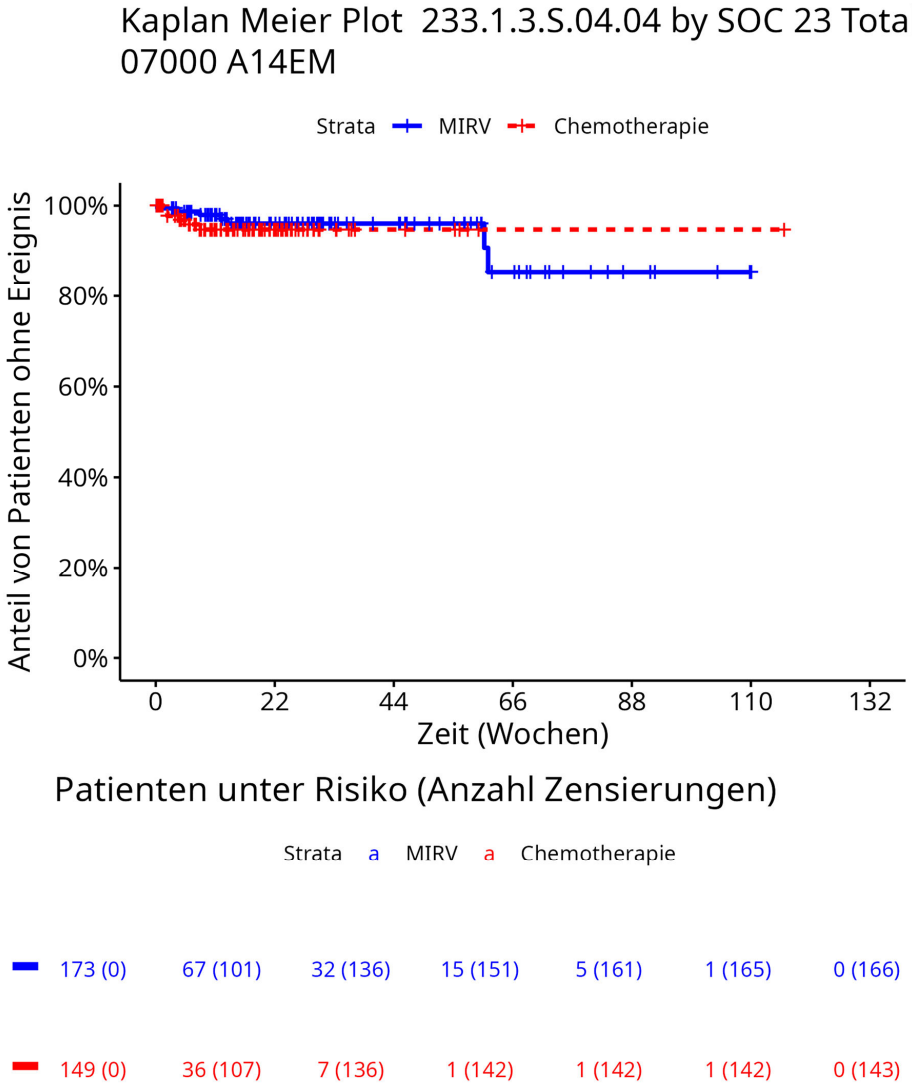
3.30.1.233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Gesamt SOC : BRCA Status : Positiv



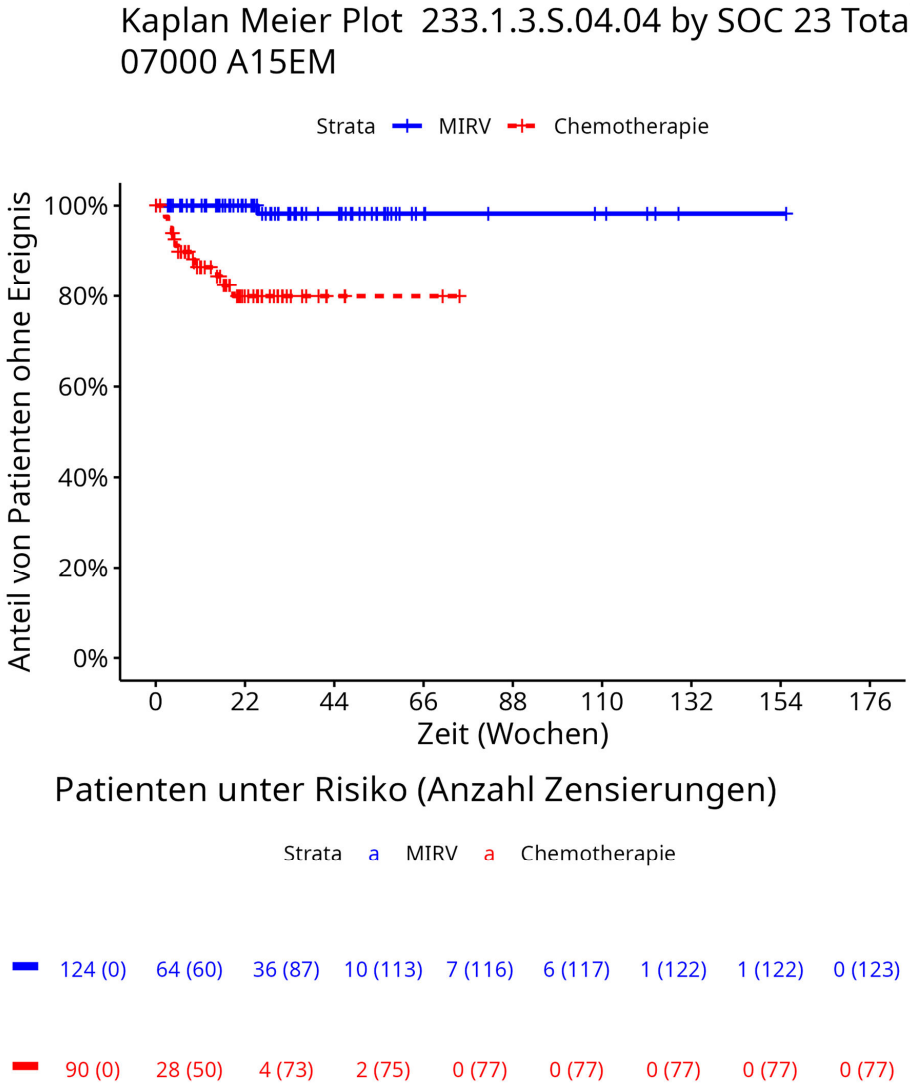
3.30.2.233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Gesamt SOC : BRCA Status : Negativ/Unbekannt



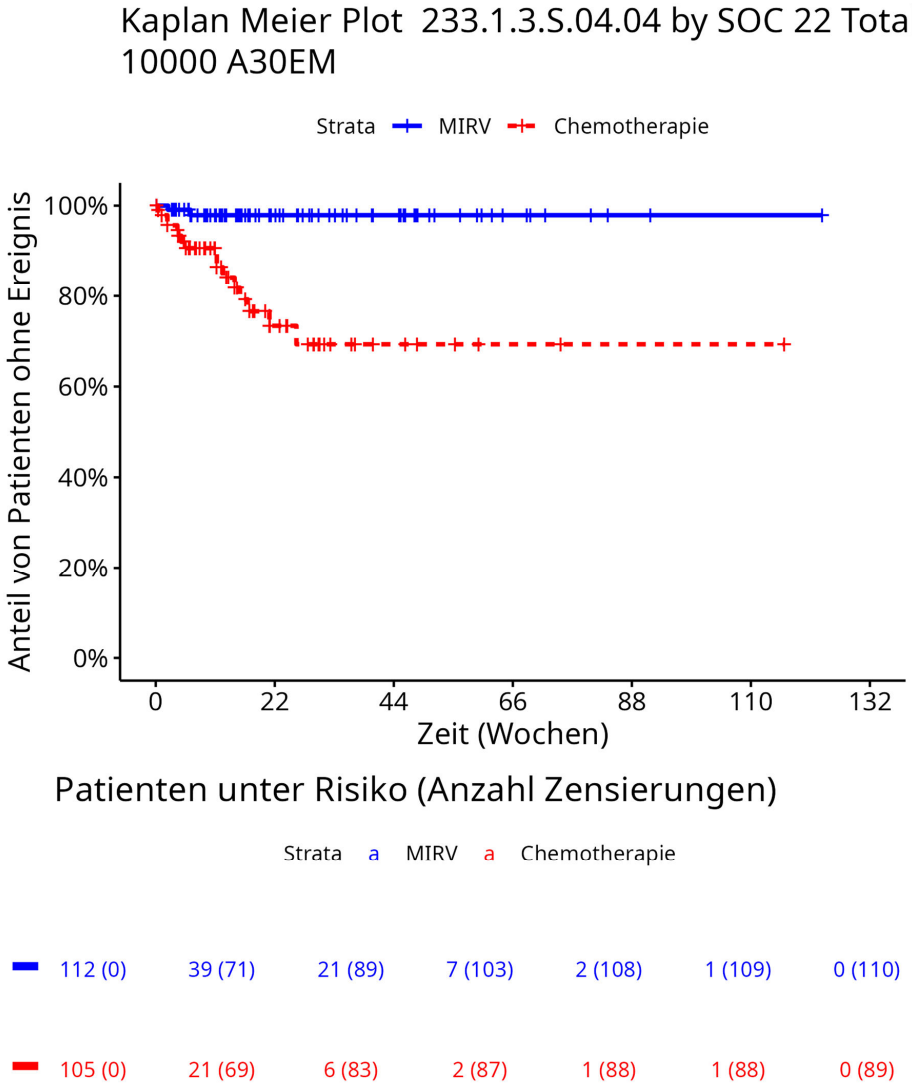
3.30.3.233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Untersuchungen : Gesamt SOC : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Ja



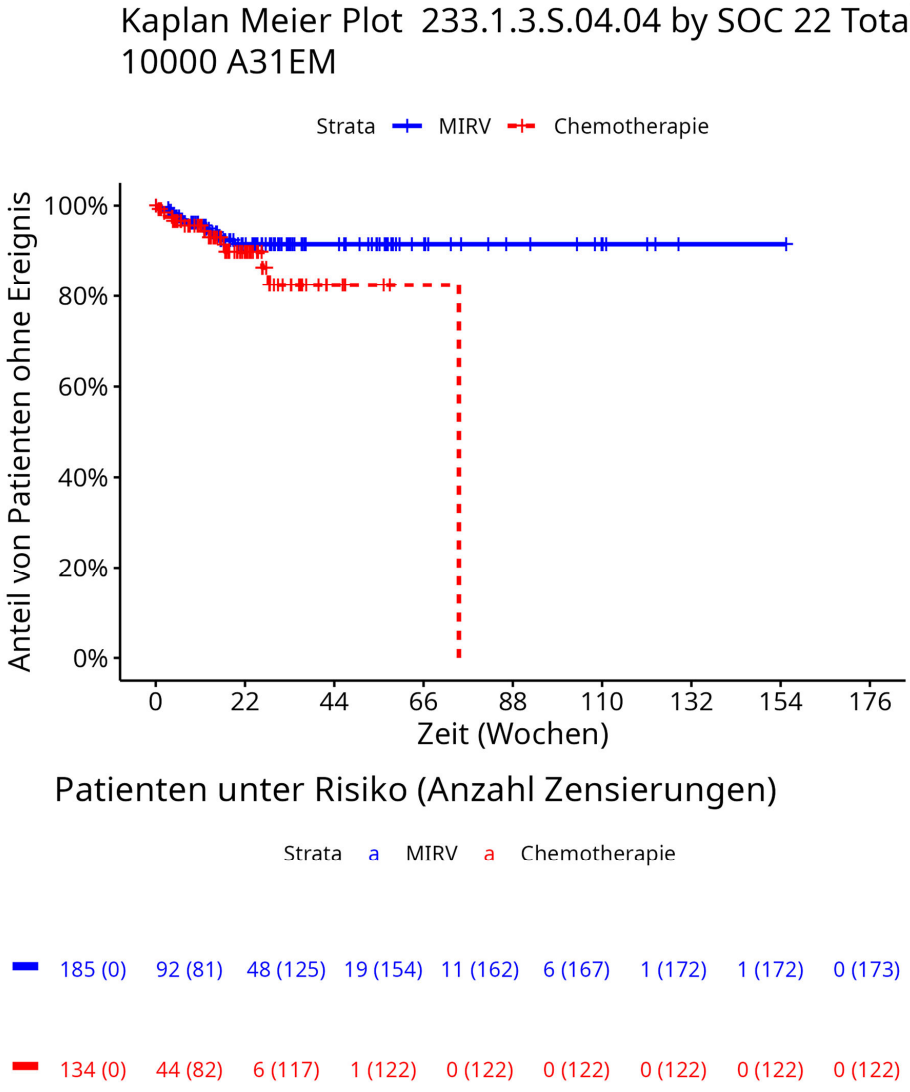
3.30.4.233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Untersuchungen : Gesamt SOC : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Nein



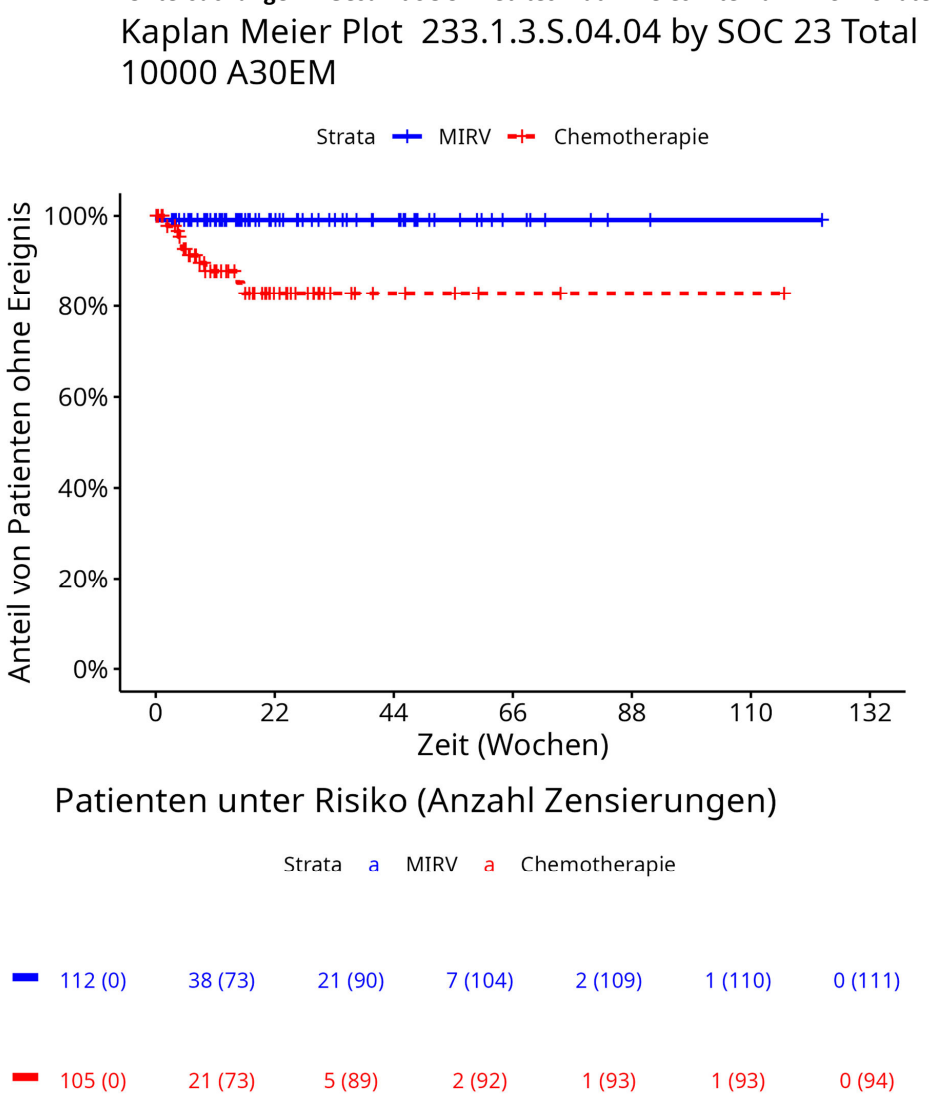
3.30.5.233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Gesamt SOC : Letztes Platin-freies Intervall : ≤ 3 Monate



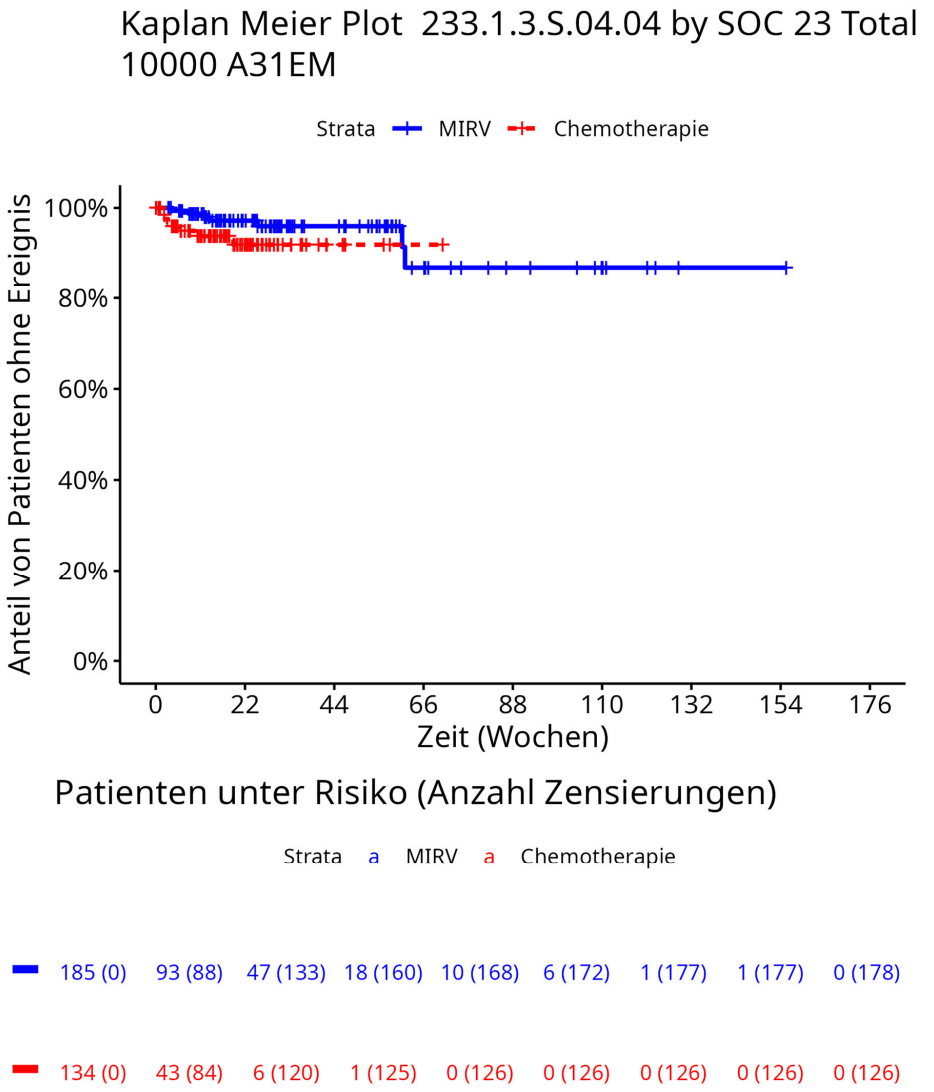
3.30.6.233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort : Gesamt SOC : Letztes Platin-freies Intervall : > 3 Monate



3.30.7.233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Untersuchungen : Gesamt SOC : Letztes Platin-freies Intervall : ≤ 3 Monate



3.30.8.233.1.3.S.04.04 Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Untersuchungen : Gesamt SOC : Letztes Platin-freies Intervall : > 3 Monate



Anhang 4-I3.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-I3.3.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT: Analyse

1. 233.1.3.S.05.02 Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

1.1. 233.1.3.S.05.02 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			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**16 (5 %)**	**15 (6 %)**	**0,82 [0,399; 1,691] 0,5942**	**0,81 [0,386; 1,715] 0,5885**	**-0,01 [-0,051; 0,029] 0,5912**
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

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.3.2: Zeit bis zum ersten SUE: Analyse

2. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE

2.1. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**297**	**239**	
Zeit bis zum ersten SUE			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	0,51 [0,369; 0,713] 0,0001
Ereignisse (%)	77 (26 %)	82 (34 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [97,286; NA]	33,71 [28,571; 45,714]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

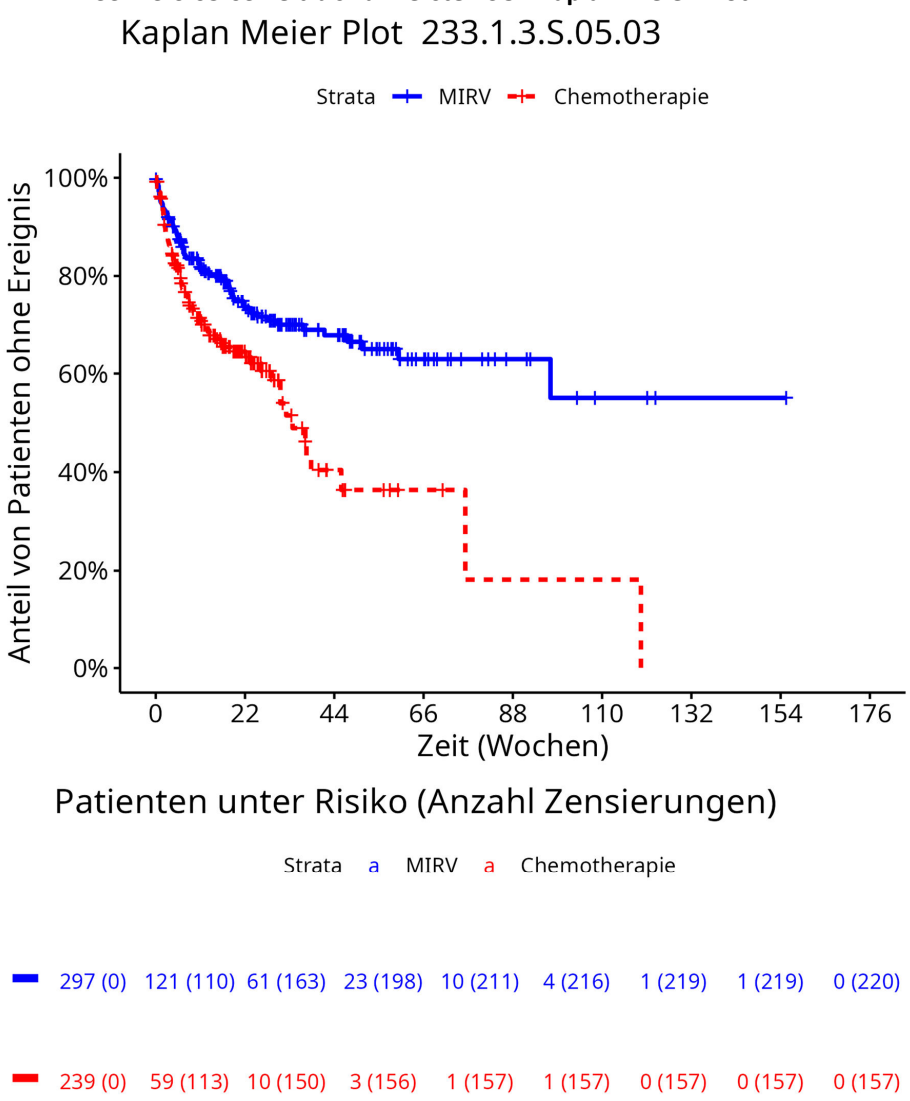
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.3.3: Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse

2.3.233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten SUE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,4606
Region	0,9420
Stadium bei der Diagnose	0,9699
BRCA Status	0,0284
Baseline ECOG PS	0,6468
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,1750
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2571
Letztes Platin-freies Intervall	0,0986
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2983
Daten aus Studie	0,6424
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	38 (25 %)	45 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	97,29 [97,286; NA]	33,71 [30,714; 45,714]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,346; 0,844] 0,0066	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	39 (27 %)	37 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	76,29 [12,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,330; 0,839] 0,0074	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.5.233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Region			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	23 (27 %)	23 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [25,143; NA]	28,57 [15,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,262; 0,866] 0,0158	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	54 (26 %)	59 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [97,286; NA]	37,14 [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,385; 0,827] 0,0034	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.6.233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	47 (24 %)	54 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [97,286; NA]	33,71 [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,55 [0,370; 0,830] 0,0041	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	29 (30 %)	27 (40 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [30,143; NA]	26,00 [9,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,282; 0,843] 0,0109	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.7.233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	4 (11 %)	13 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [6,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,090; 0,892] 0,0189	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	73 (28 %)	69 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	33,71 [28,571; 76,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,428; 0,841] 0,0032	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.8. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	31 (18 %)	35 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,86 [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,287; 0,778] 0,0033	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	46 (37 %)	46 (45 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	47,29 [23,571; NA]	15,00 [9,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,61 [0,396; 0,929] 0,0221	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.9. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	46 (27 %)	42 (32 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [97,286; NA]	36,86 [28,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,401; 0,950] 0,0293	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	31 (25 %)	40 (37 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	30,71 [15,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,274; 0,727] 0,0011	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.10. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	51 (29 %)	51 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	97,29 [50,857; NA]	30,71 [22,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,64 [0,428; 0,960] 0,0314	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	26 (21 %)	31 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,86 [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,255; 0,740] 0,0022	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.11. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	28 (25 %)	41 (39 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	30,71 [12,714; 76,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,276; 0,736] 0,0013	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	49 (26 %)	41 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	36,86 [28,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,64 [0,412; 0,978] 0,0407	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.12. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	27 (22 %)	32 (36 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [97,286; NA]	36,86 [23,429; 76,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,235; 0,682] 0,0008	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	34 (29 %)	31 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [50,857; NA]	32,14 [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,66 [0,394; 1,103] 0,1134	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	16 (26 %)	19 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	NA [8,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,301; 1,151] 0,1207	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.13. 233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE: Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
Daten aus Studie			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	55 (25 %)	69 (33 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	33,71 [28,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,377; 0,778] 0,0008	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	22 (28 %)	13 (41 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	97,29 [97,286; NA]	30,71 [7,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,260; 1,042] 0,0743	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

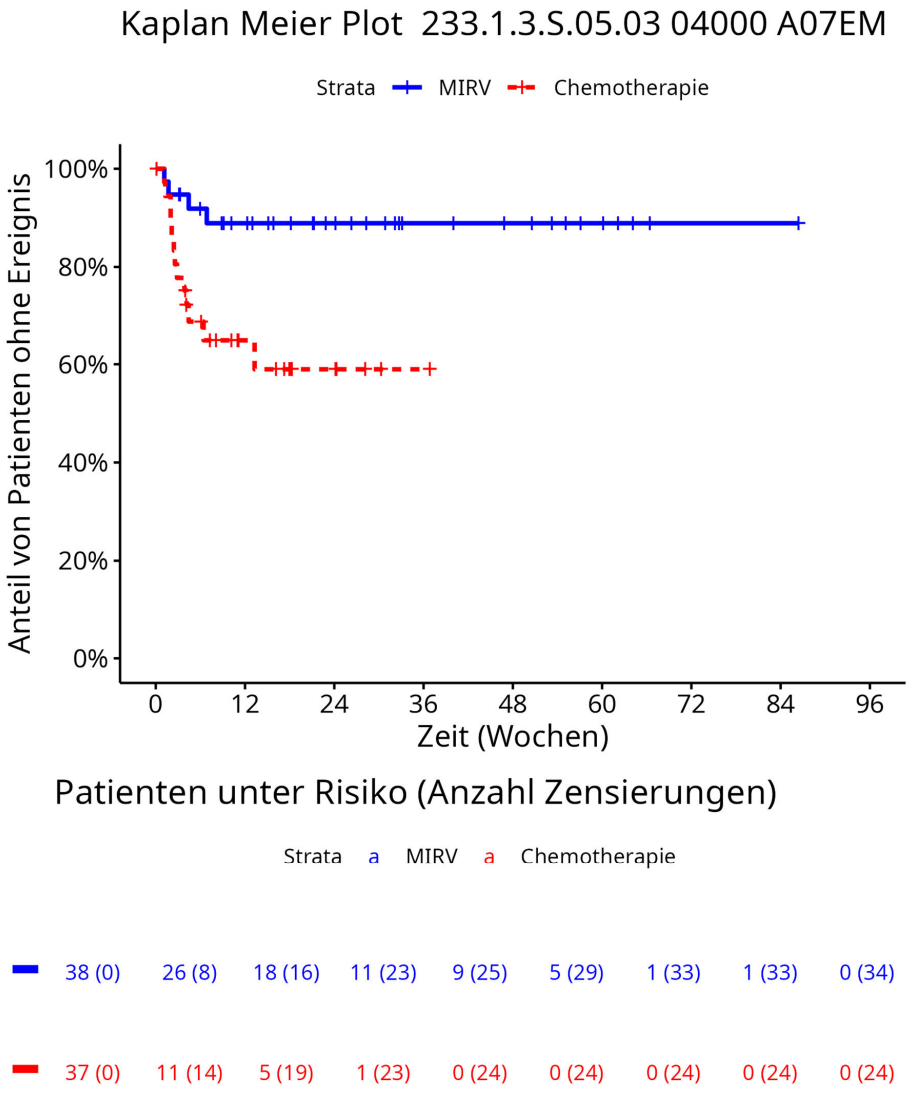
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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).

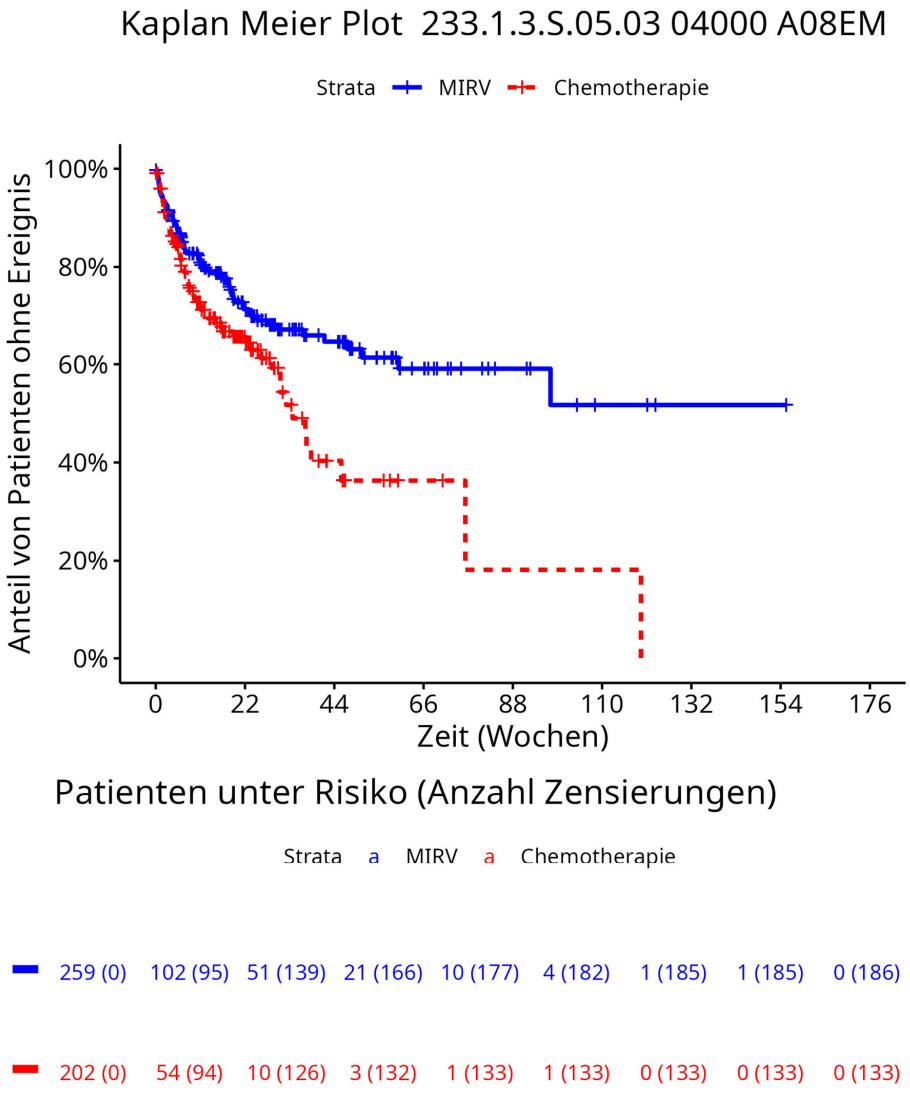
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

2.13.1.233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe BRCA Status_Positiv



2.13.2.233.1.3.S.05.03 Zeit bis zum ersten SUE Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe BRCA Status_Negativ/Unbekannt



Anhang 4-I3.3.4: Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT: Analyse

3. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT

3.1. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	297	239	
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	**16 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)**	**0,64 [0,309; 1,307] 0,2200**
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 [NA; 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

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

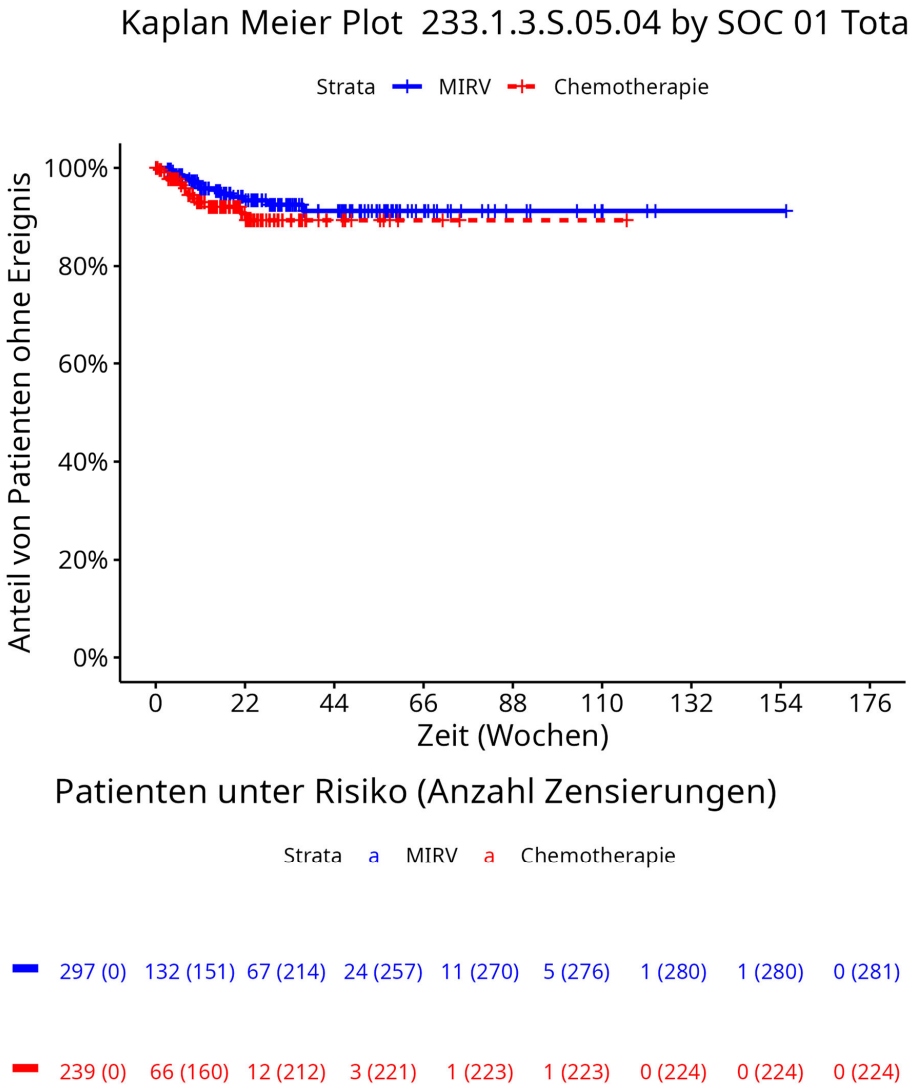
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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).

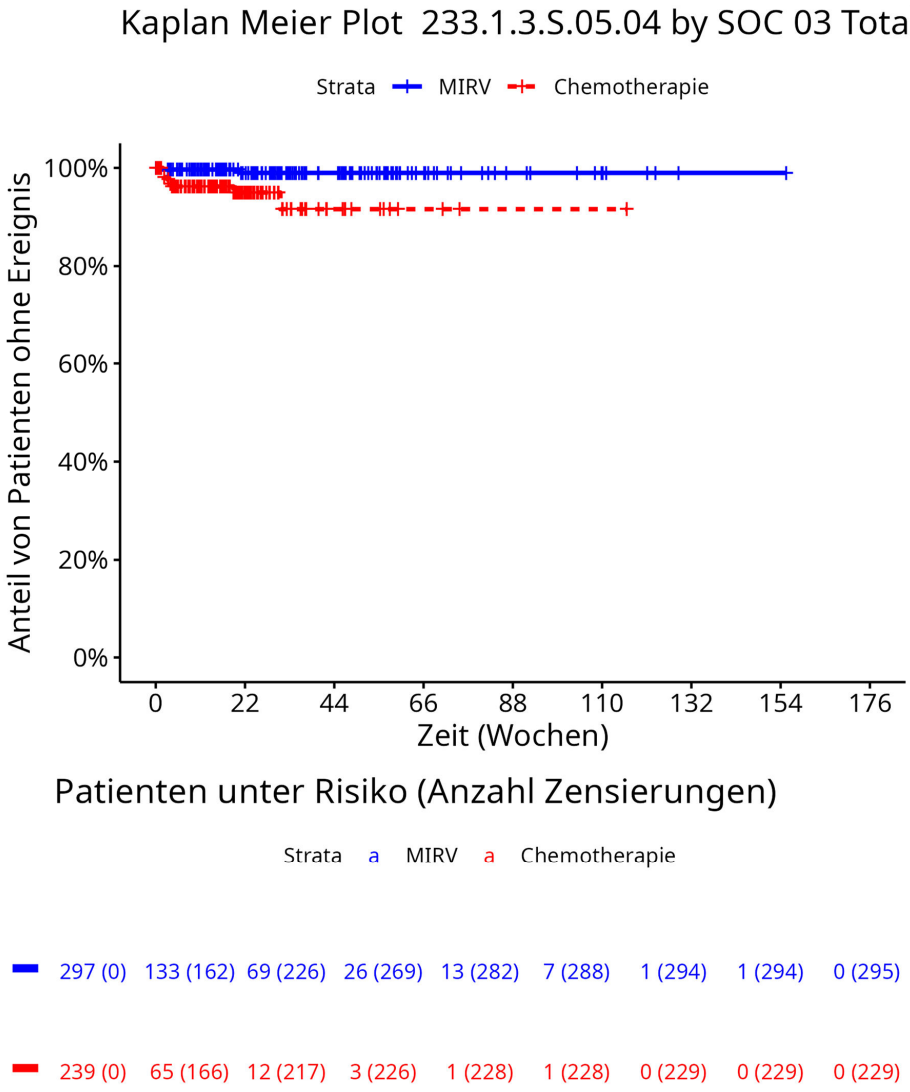
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

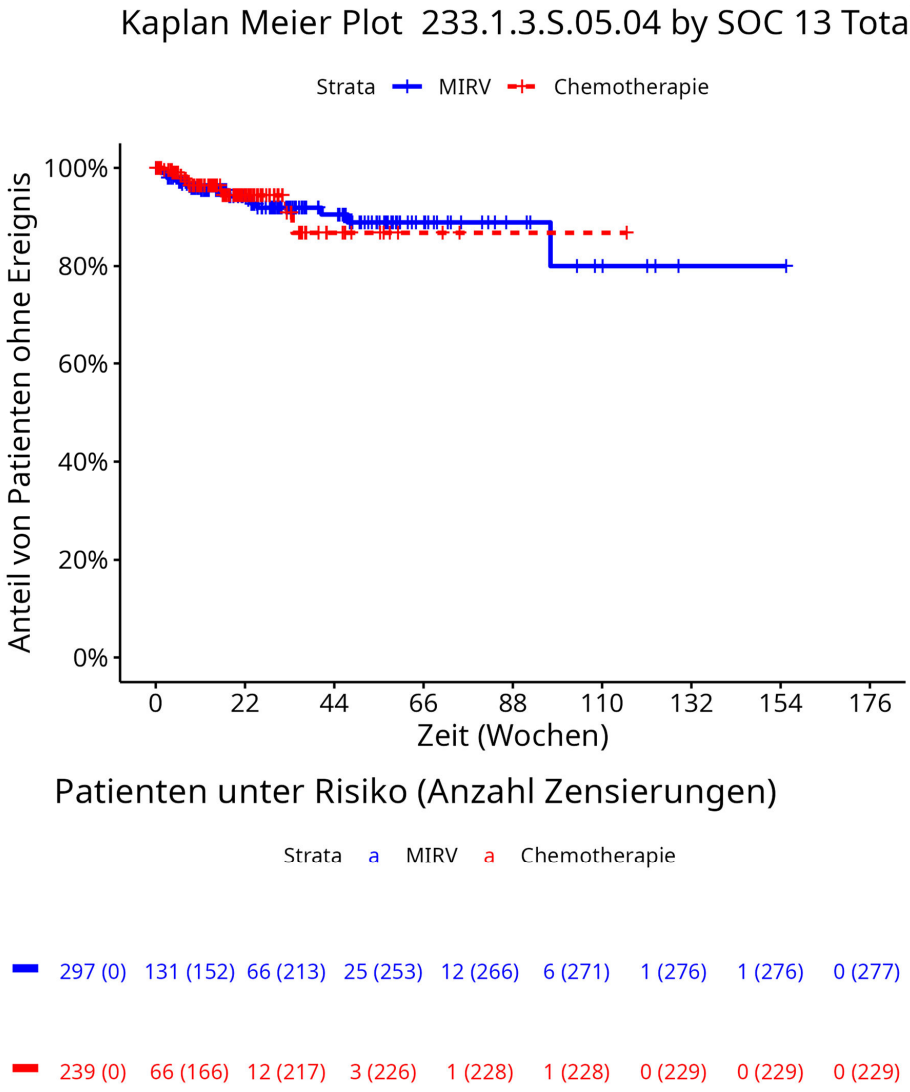
3.2. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



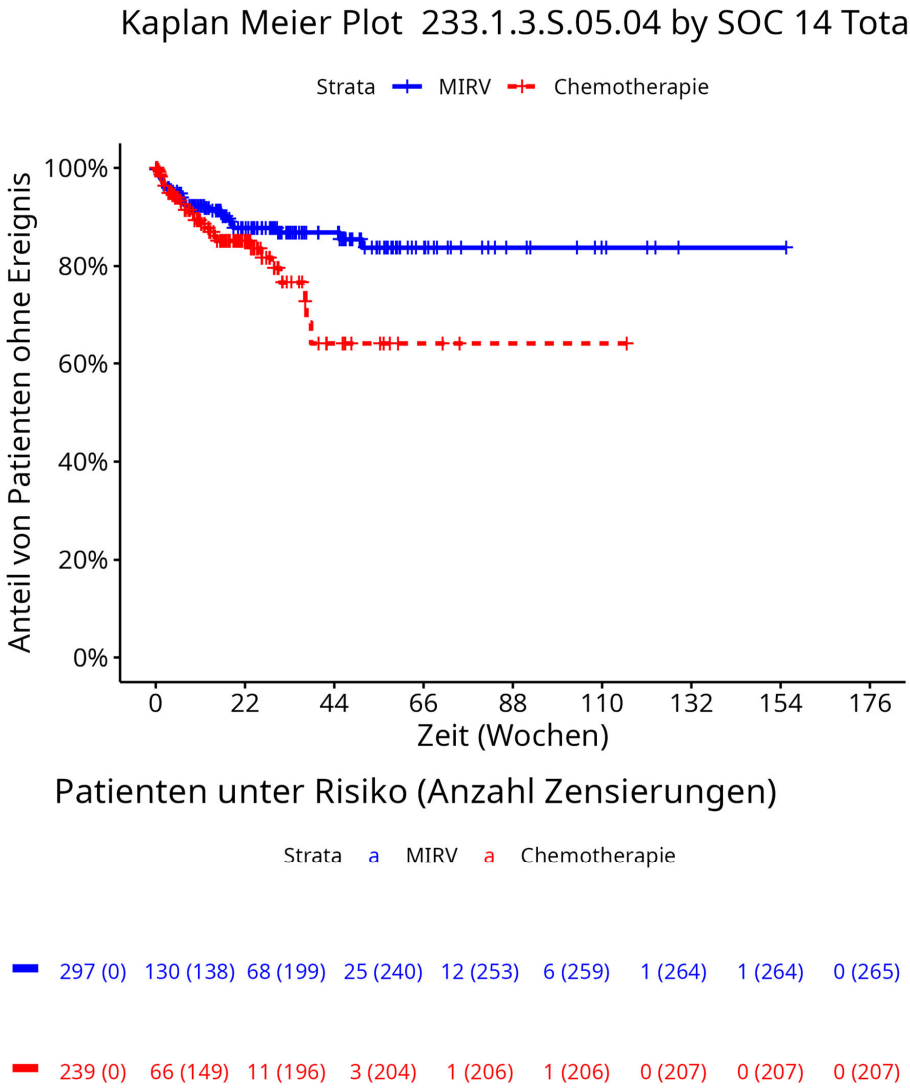
3.3. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



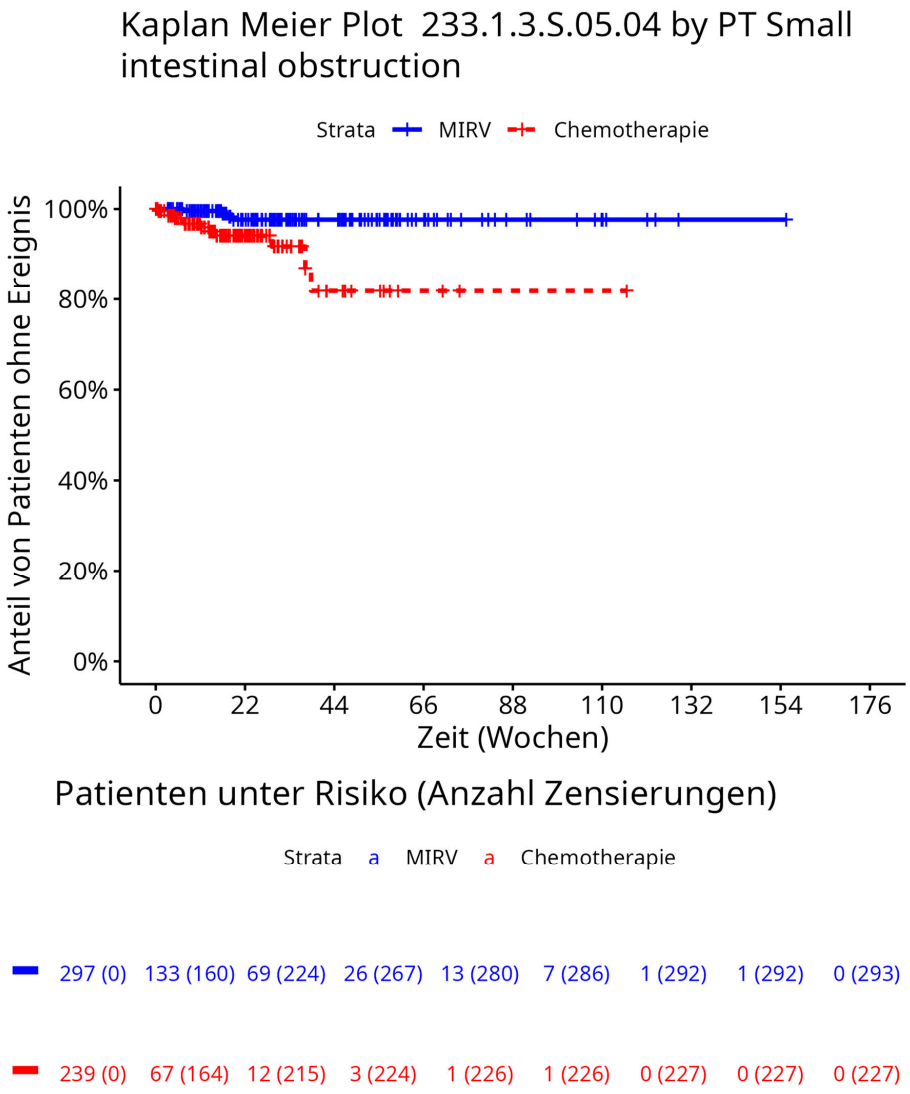
3.4. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



3.5. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



3.6. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.3.5: Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT: Subgruppenanalyse

3.7.233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Interaktionstest

Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,4490

NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält.
NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.
Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2859
Region	0,3697
Stadium bei der Diagnose	0,4297
BRCA Status	0,1481
Baseline ECOG PS	0,2870
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4426
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0426
Letztes Platin-freies Intervall	0,0591
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0157
Daten aus Studie	0,4565
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT mit PT Dünndarmobstruktion: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,1747
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

3.8.233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Alter			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	19 (12 %)	18 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,364; 1,361] 0,2973	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	13 (9 %)	14 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,217; 1,036] 0,0623	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.9. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Region			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	9 (10 %)	13 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	36,86 [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,35 [0,147; 0,842] 0,0176	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	23 (11 %)	19 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,79 [0,421; 1,466] 0,4495	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.10. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Stadium bei der Diagnose			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	16 (8 %)	22 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [37,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,256; 0,954] 0,0342	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	16 (16 %)	10 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,69 [0,301; 1,573] 0,3825	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.11. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
BRCA Status			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	3 (8 %)	8 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [13,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,075; 1,163] 0,0623	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	29 (11 %)	24 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,403; 1,217] 0,2092	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.12. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Baseline ECOG PS			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	10 (6 %)	14 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [37,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,167; 0,903] 0,0262	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	22 (18 %)	18 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,72 [0,377; 1,370] 0,3187	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.13. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	16 (9 %)	14 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,328; 1,427] 0,3144	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	16 (13 %)	18 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,260; 1,039] 0,0643	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.14. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	25 (14 %)	19 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,448; 1,525] 0,5435	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	7 (6 %)	13 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [38,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,108; 0,713] 0,0059	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.15. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Letztes Platin-freies Intervall			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	11 (10 %)	19 (18 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,191; 0,865] 0,0168	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	21 (11 %)	13 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [37,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,407; 1,697] 0,6130	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.16. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	9 (8 %)	18 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [36,857; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,107; 0,549] 0,0004	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	9 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	37,14 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,538; 2,902] 0,6022	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	5 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [30,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,242; 2,694] 0,7290	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

3.17. 233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT: Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Daten aus Studie			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	25 (11 %)	27 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [37,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,358; 1,086] 0,0951	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	7 (9 %)	5 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,146; 1,458] 0,2022	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dünndarmobstruktion (PT)			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	4 (2 %)	10 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,073; 0,767] 0,0104	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	0 (0 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0212	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

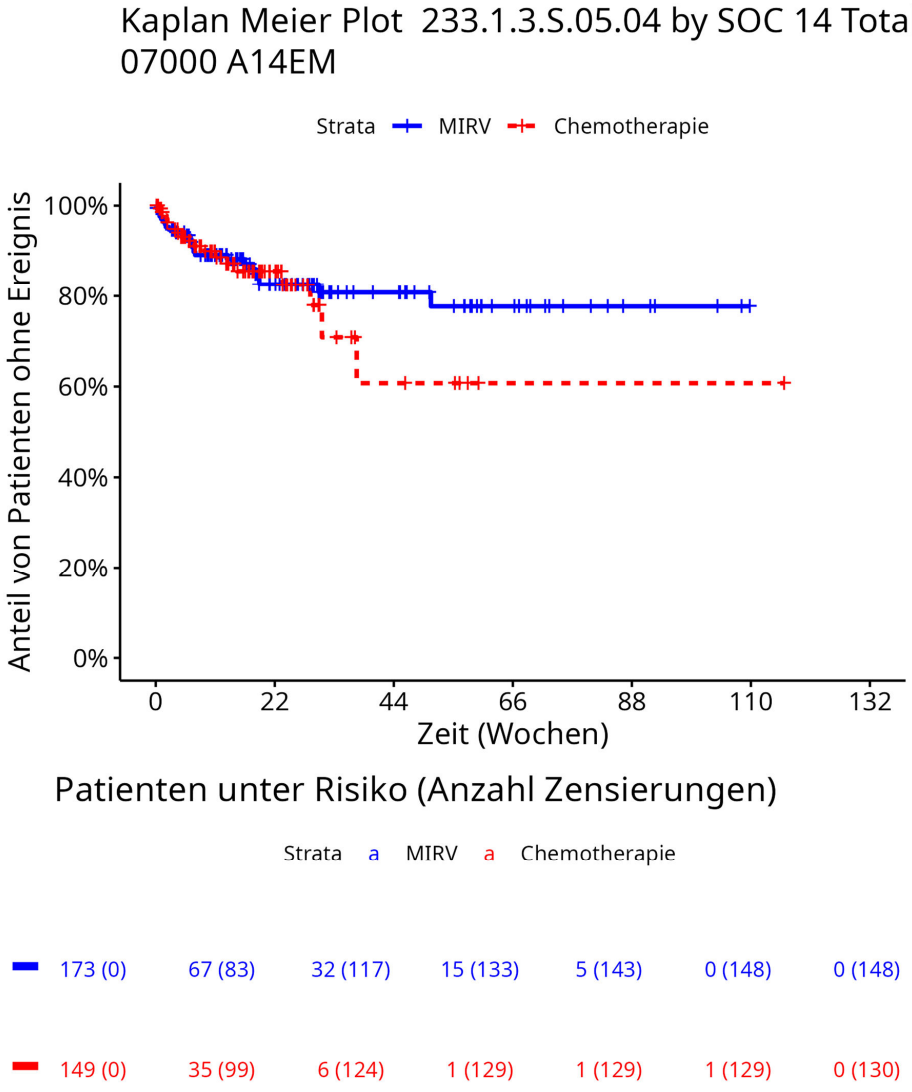
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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).

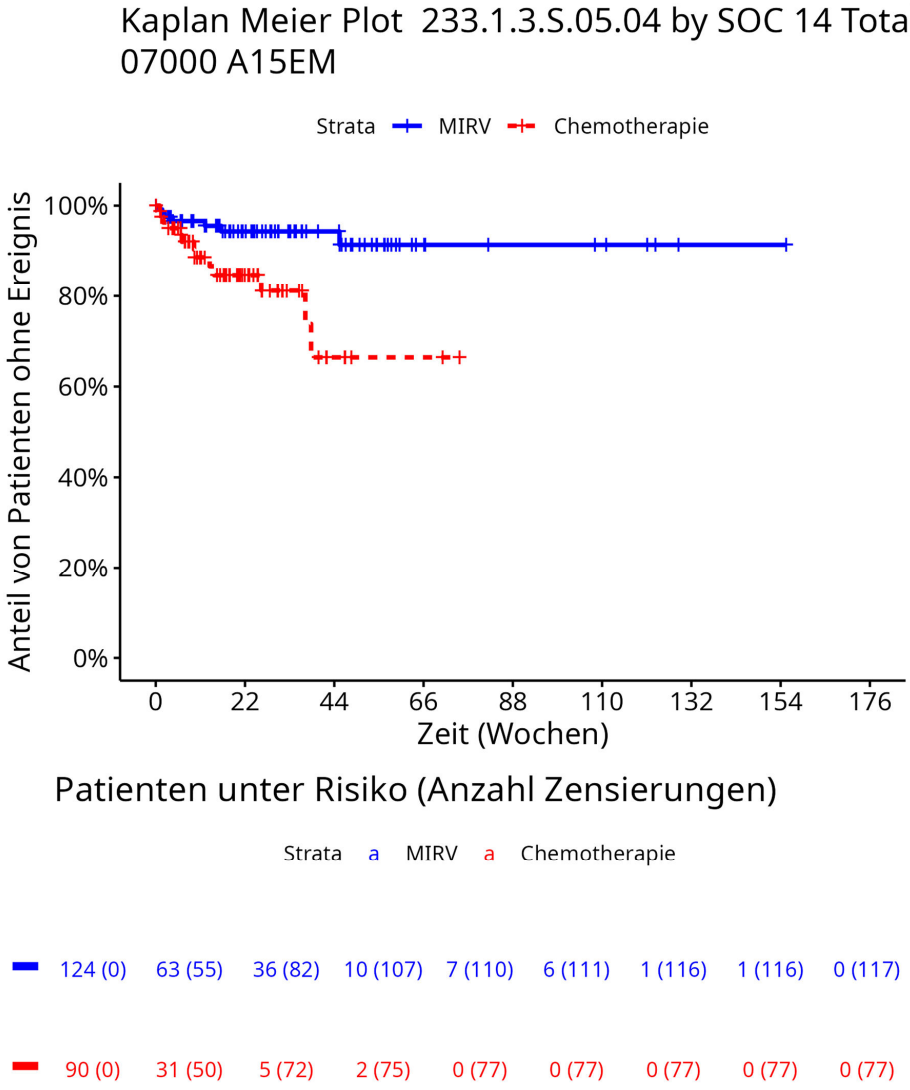
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**	
	MIRV	**Chemotherapie**
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT		
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.		

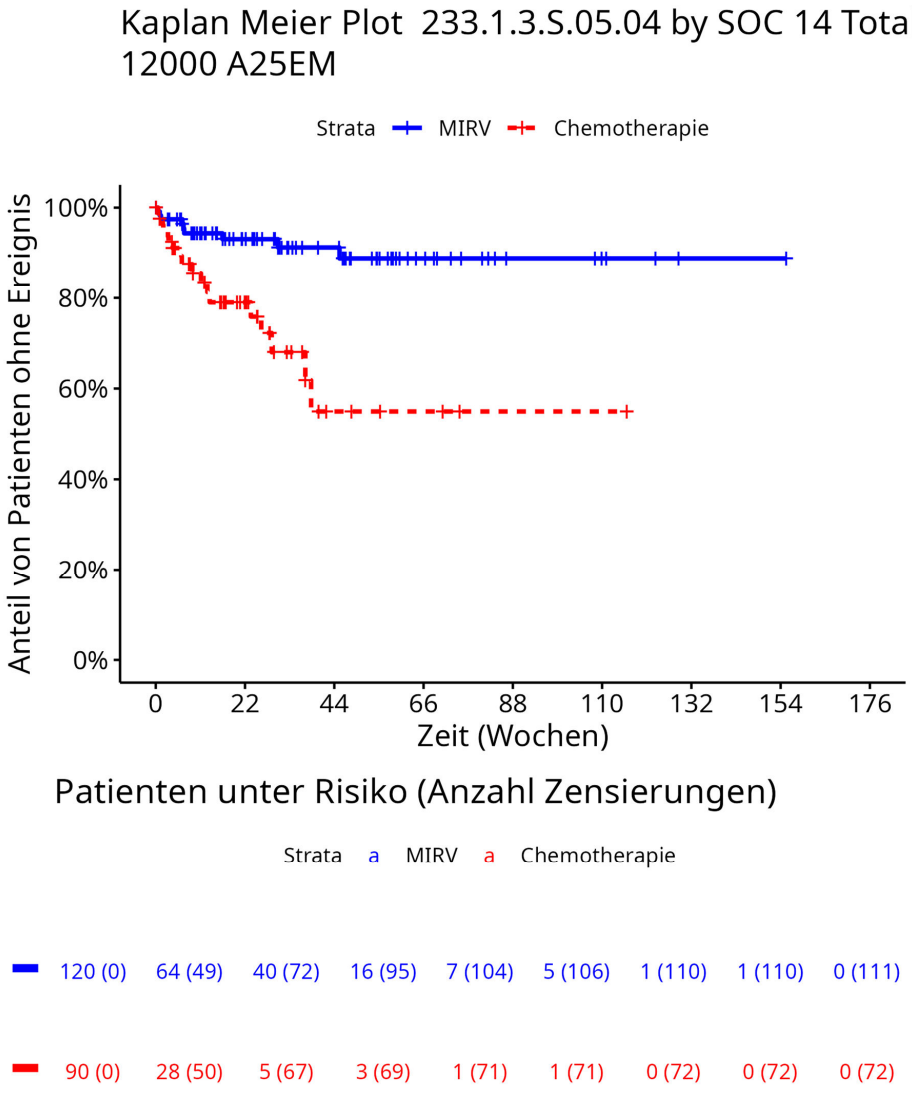
3.17.1.233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Gesamt SOC : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Ja



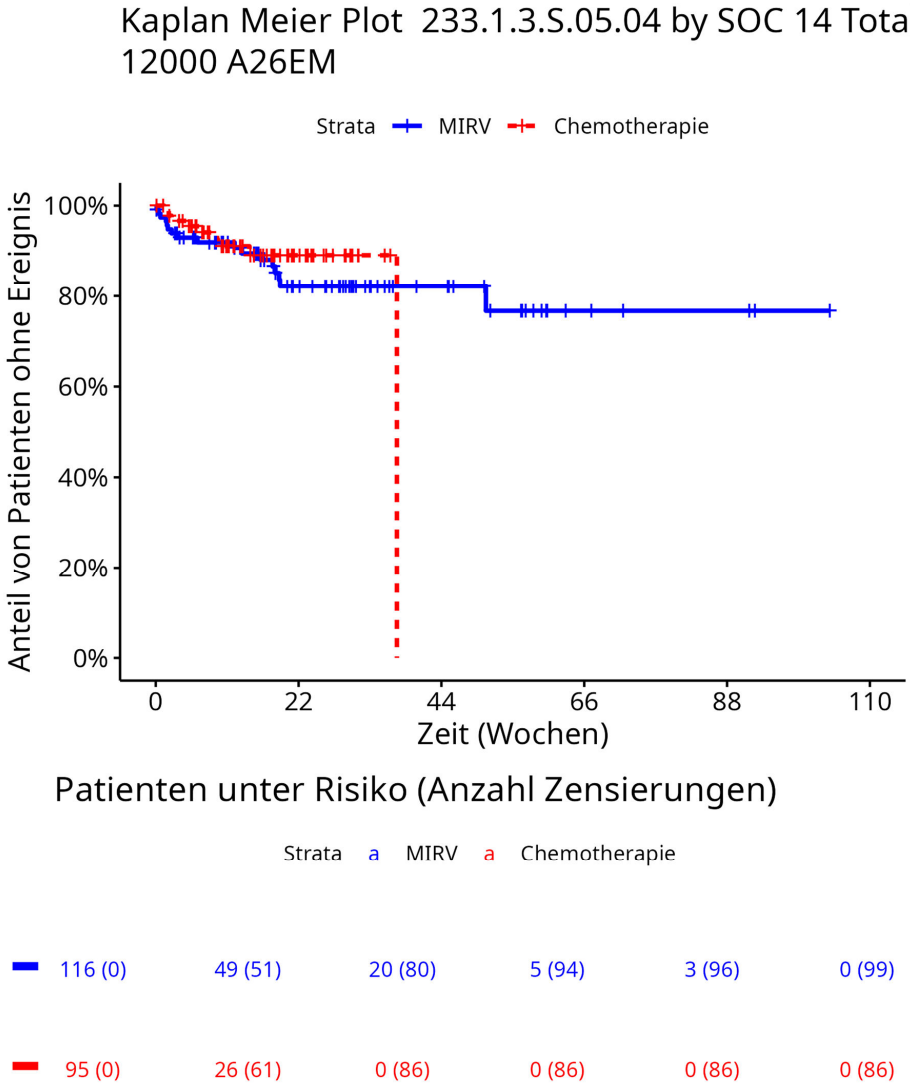
3.17.2.233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Gesamt SOC : Vorherige Verabreichung von Bevacizumab : Nein



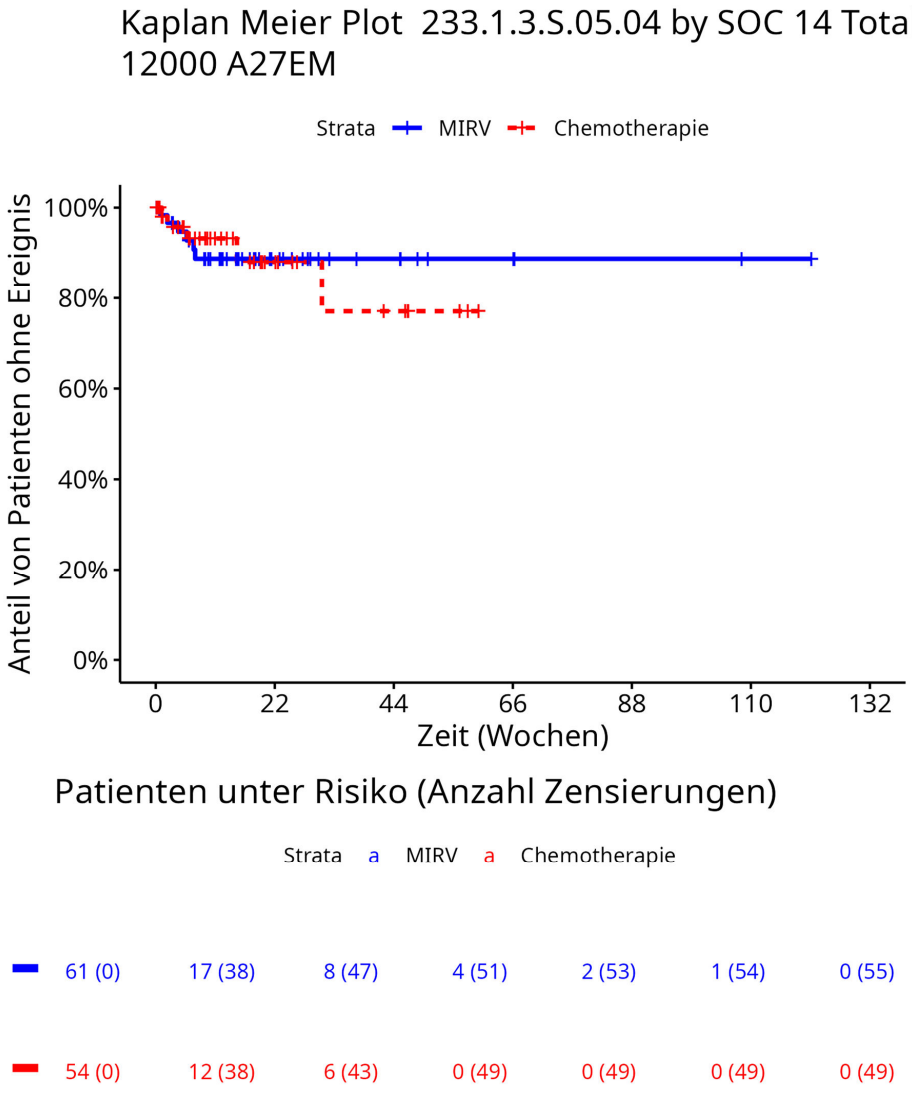
3.17.3.233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Pegyliertes liposomales Doxorubicin



3.17.4.233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Paclitaxel



3.17.5.233.1.3.S.05.04 Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts : Gesamt SOC : IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen : Topotecan



Anhang 4-I3.4: UESI: Augenerkrankungen

Anhang 4-I3.4.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Augenerkrankungen

1. 233.1.3.S.06.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem AESI "Augenerkrankungen"

1.1. 233.1.3.S.06.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem AESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem AESI "Augenerkrankungen"					
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	5,53 [3,777; 8,099] < 0,0001	12,72 [7,785; 20,775] < 0,0001	0,48 [0,410; 0,549] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	176 (59 %) 121 (41 %)	24 (10 %) 215 (90 %)			

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.4.2: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen

2. 233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"

2.1. 233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**297**	**239**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	6,73 [4,366; 10,377] < 0,0001
Ereignisse (%)	176 (59 %)	24 (10 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [8,143; 12,000]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

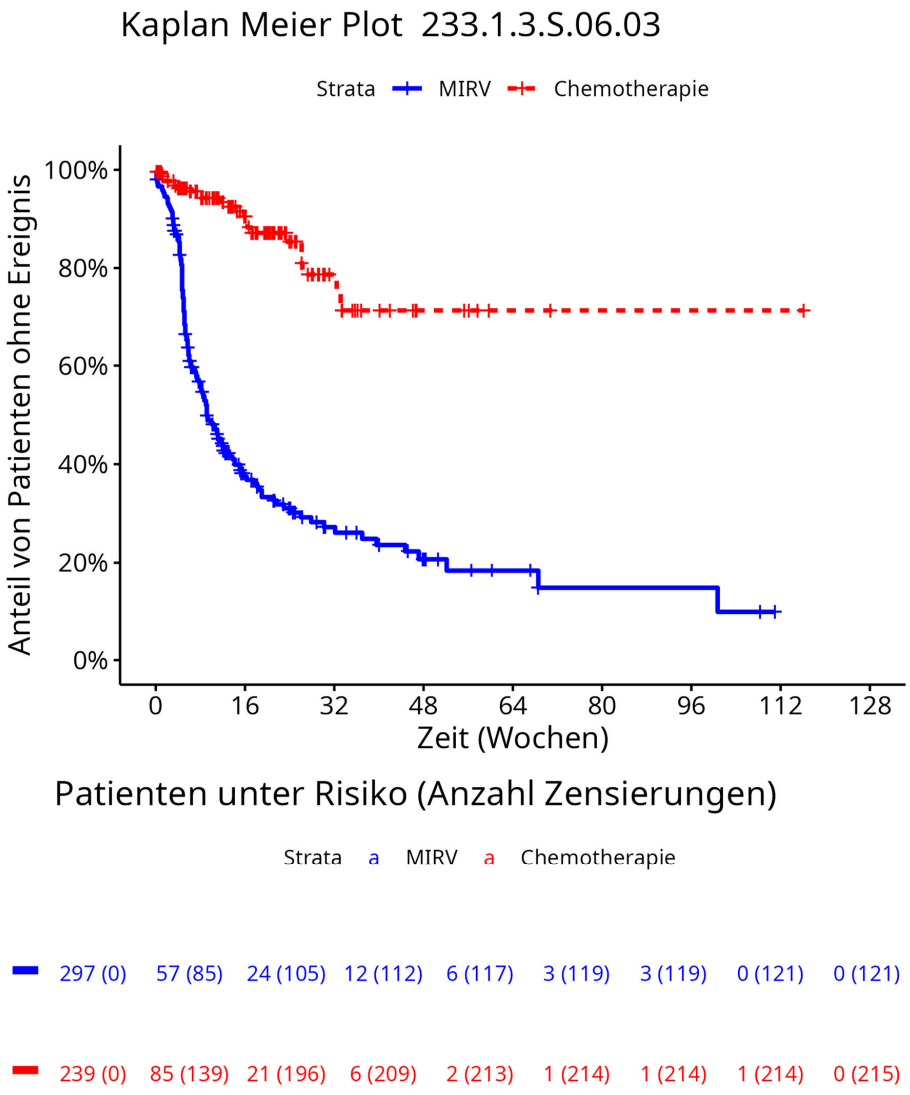
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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. 233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.4.3: Zeit bis zum ersten UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,1404
Region	0,3221
Stadium bei der Diagnose	0,7198
BRCA Status	0,5775
Baseline ECOG PS	0,6659
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,2604
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,2262
Letztes Platin-freies Intervall	0,9339
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,0686
Daten aus Studie	0,3263
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	92 (59 %)	12 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,00 [5,857; 14,143]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,72 [4,754; 15,992] < 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	84 (59 %)	12 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,14 [7,429; 12,429]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,19 [2,820; 9,554] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.5.233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
Region			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	53 (62 %)	9 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	5,29 [4,714; 11,143]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,03 [2,451; 10,311] < 0,0001	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	123 (58 %)	15 (8 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,00 [9,000; 15,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,75 [4,521; 13,296] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.6.233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	120 (62 %)	18 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,00 [6,286; 12,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,56 [3,983; 10,800] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	52 (54 %)	6 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,71 [7,857; 15,143]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,45 [3,150; 17,618] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.7.233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	21 (55 %)	2 (5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,57 [5,000; 44,714]	NA [16,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,28 [1,882; 36,421] 0,0004	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	155 (60 %)	22 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [8,143; 12,000]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,73 [4,292; 10,548] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.8.233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	110 (63 %)	17 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,57 [6,000; 11,143]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,47 [3,865; 10,842] < 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	66 (54 %)	7 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	11,71 [8,286; 18,429]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,57 [3,452; 16,591] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.9.233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	103 (60 %)	16 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [7,286; 13,714]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,60 [3,287; 9,525] < 0,0001	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	73 (58 %)	8 (7 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [6,714; 12,143]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,29 [4,460; 19,350] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.10. 233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	104 (60 %)	13 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [6,286; 11,000]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,53 [5,212; 17,439] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	72 (58 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	15,86 [7,286; 27,857]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,80 [2,519; 9,132] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.11. 233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	63 (56 %)	10 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,71 [5,857; 15,143]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,24 [3,187; 12,222] < 0,0001	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	113 (61 %)	14 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [7,857; 13,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,14 [4,081; 12,504] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.12. 233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	75 (62 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [7,714; 13,286]	NA [33,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,96 [2,623; 9,377] < 0,0001	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	67 (58 %)	12 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,14 [5,857; 14,143]	NA [32,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	6,34 [3,393; 11,848] < 0,0001	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	34 (56 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	10,14 [5,286; 18,429]	NA [26,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	35,21 [4,797; 258,514] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.13. 233.1.3.S.06.03 Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Augenerkrankungen"			
Daten aus Studie			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	125 (57 %)	18 (9 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	9,29 [8,143; 13,286]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	7,66 [4,666; 12,573] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	51 (65 %)	6 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	8,14 [5,143; 15,857]	NA [23,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,59 [1,965; 10,735] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

Anhang 4-I3.4.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Augenerkrankungen

3. 233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"

3.1. 233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"					
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	6,24 [2,821; 13,795] < 0,0001	7,17 [3,069; 16,737] < 0,0001	0,15 [0,111; 0,194] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	45 (15 %) 252 (85 %)	0 (0 %) 239 (100 %)			

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.4.5: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse

3.2.233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest

Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NA
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	0,9999
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,9999
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	1,0000
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
Daten aus Studie	0,9999

NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält.
NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.
Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

3.3.233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	23 (15 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	19,55 [2,922; 130,865] 0,0022	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	22 (15 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	14,28 [2,246; 90,776] 0,0048	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

3.4.233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Region			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	14 (16 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	8,65 [1,348; 55,517] 0,0229	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	31 (15 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	24,88 [3,799; 163,022] 0,0008	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

3.5. 233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	35 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	27,83 [4,283; 180,809] 0,0005	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	10 (10 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,01 [1,046; 46,982] 0,0449	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

3.6.233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	7 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,64 [0,718; 29,929] 0,1069	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	38 (15 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	28,38 [4,349; 185,191] 0,0005	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

3.7.233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	32 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	22,84 [3,426; 152,346] 0,0012	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,61 [1,658; 67,846] 0,0126	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

3.8.233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	23 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	16,22 [2,462; 106,863] 0,0038	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	22 (17 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	17,89 [2,731; 117,179] 0,0026	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

3.9.233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	29 (17 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	22,93 [3,548; 148,143] 0,0010	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	16 (13 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	11,18 [1,660; 75,307] 0,0131	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

3.10. 233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	15,29 [2,358; 99,158] 0,0042	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	28 (15 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	18,62 [2,828; 122,581] 0,0024	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

3.11. 233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	21 (18 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	13,88 [2,063; 93,353] 0,0068	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	13,92 [2,109; 91,817] 0,0062	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,62 [0,975; 44,975] 0,0531	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

3.12. 233.1.3.S.06.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Daten aus Studie			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	34 (16 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	65,53 [4,044; > 999] 0,0032	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	0 (0 %)
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,49 [0,576; 156,368] 0,1156	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.4.6: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen

4. 233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"

4.1. 233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
N	**297**	**239**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	NA [NA; NA] < 0,0001
Ereignisse (%)	45 (15 %)	0 (0 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [98,429; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

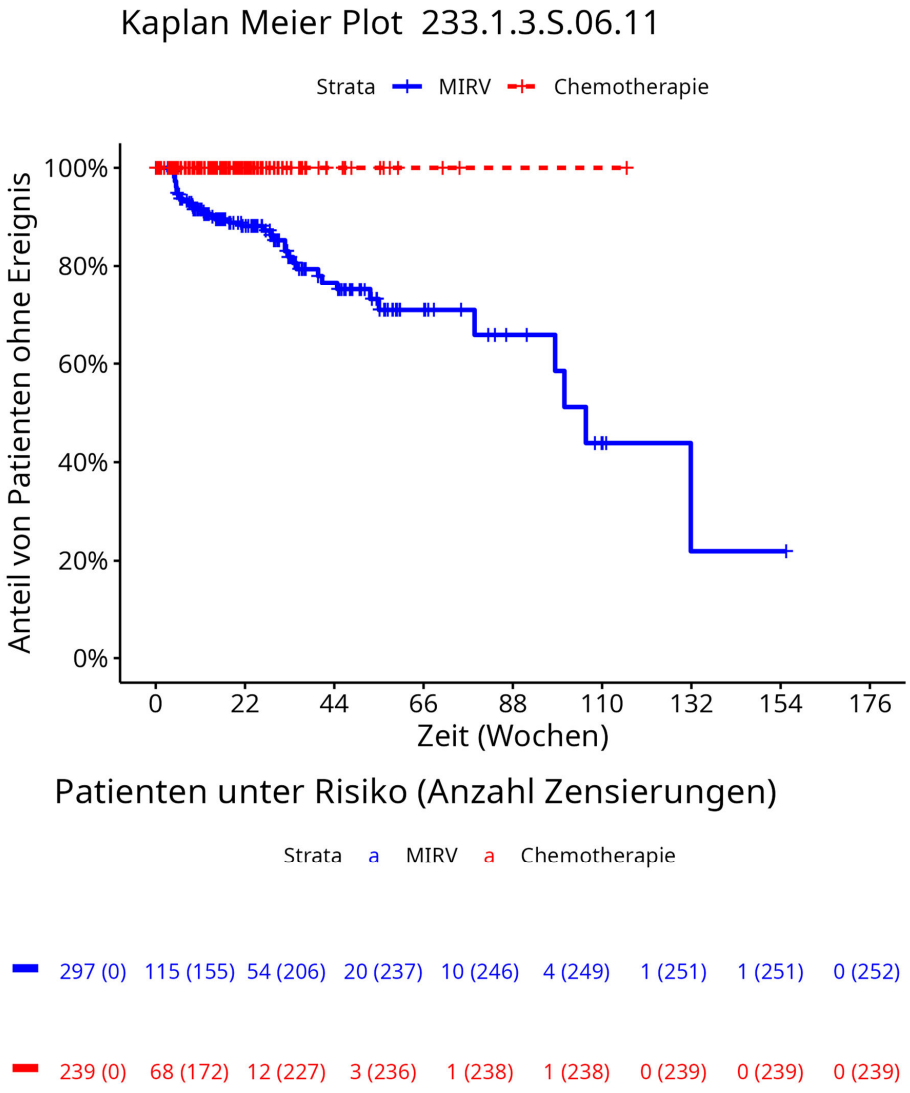
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

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.

4.2. 233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"

Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.4.7: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Augenerkrankungen - Subgruppenanalyse

4.3.233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	1,0000
Region	1,0000
Stadium bei der Diagnose	1,0000
BRCA Status	1,0000
Baseline ECOG PS	1,0000
Anzahl vorheriger Therapielinien	1,0000
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,9999
Letztes Platin-freies Intervall	1,0000
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	1,0000
Daten aus Studie	1,0000
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

4.4.233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	23 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	22 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0020	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

4.5.233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Region			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	14 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0059	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	31 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

4.6.233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	35 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	10 (10 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0315	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

4.7.233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	7 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0790	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	38 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

4.8.233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	32 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [78,571; 131,857]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0001	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0035	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

4.9.233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	23 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	131,86 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0011	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	22 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0002	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

4.10. 233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	29 (17 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [55,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	16 (13 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0150	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

4.11. 233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0003	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	28 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0006	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

4.12. 233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	21 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [78,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0072	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	17 (15 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [41,000; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0010	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	7 (11 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	98,43 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0233	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

4.13. 233.1.3.S.06.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen": Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Augenerkrankungen"			
Daten aus Studie			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	34 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	100,71 [98,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] < 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	106,00 [44,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,1395	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

Anhang 4-I3.4.8: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Augenerkrankungen

5. 233.1.3.S.06.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden AESI "Augenerkrankungen"

5.1. 233.1.3.S.06.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden AESI "Augenerkrankungen": Analyse

Endpunkt nicht berechnet, da eine Doppelnullstudie vorliegt

Anhang 4-I3.4.9: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Augenerkrankungen

6. 233.1.3.S.06.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden AESI "Augenerkrankungen"

6.1. 233.1.3.S.06.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden AESI "Augenerkrankungen": Analyse

Endpunkt nicht berechnet, da eine Doppelnullstudie vorliegt

Anhang 4-I3.5: UESI: Periphere Neuropathie

Anhang 4-I3.5.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Periphere Neuropathie

1. 233.1.3.S.07.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem AESI "Periphere Neuropathie"

1.1. 233.1.3.S.07.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem AESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem AESI "Periphere Neuropathie"					
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	1,65 [1,261; 2,147] 0,0002	2,13 [1,436; 3,172] 0,0002	0,15 [0,076; 0,230] 0,0001
Ja (%) Nein (%)	118 (40 %) 179 (60 %)	56 (23 %) 183 (77 %)			

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.5.2: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie

2. 233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"

2.1. 233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
N	**297**	**239**	
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	1,40 [1,009; 1,943] 0,0406
Ereignisse (%)	118 (40 %)	56 (23 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,14 [19,143; NA]	NA [24,286; NA]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

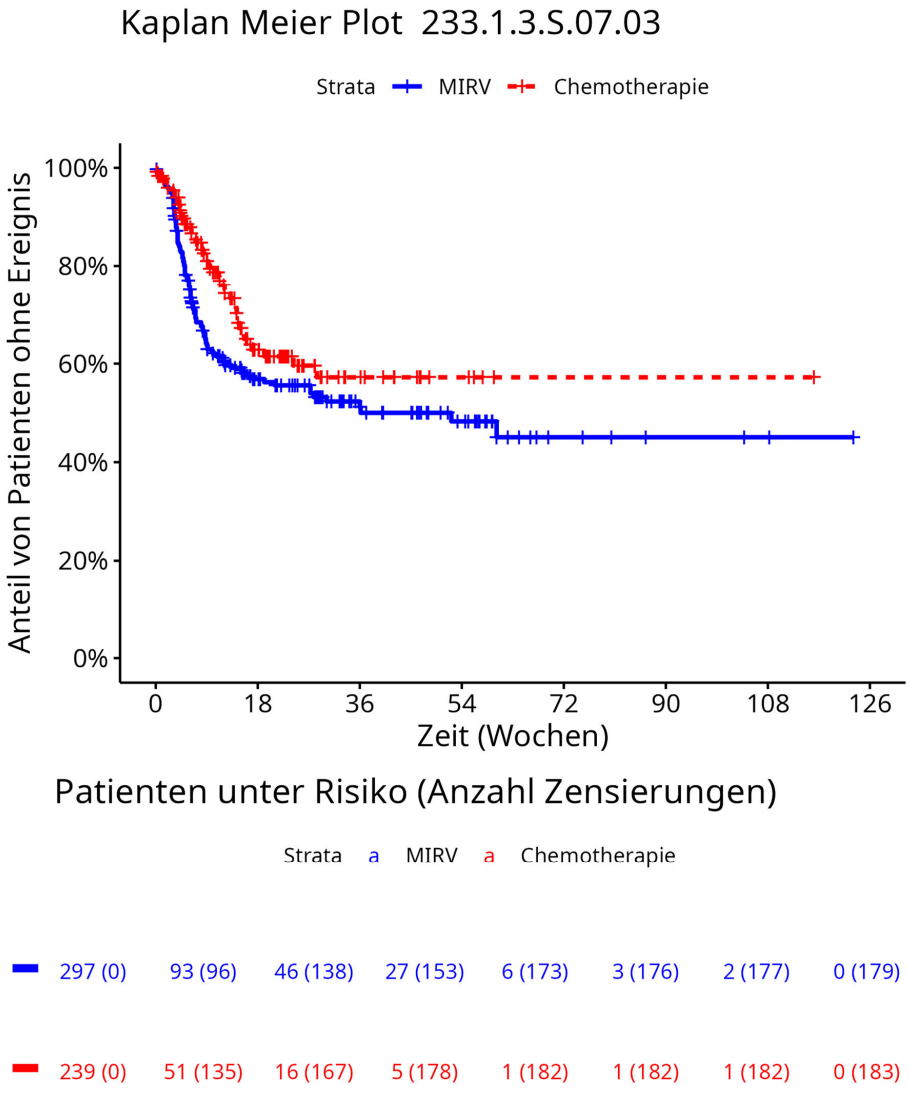
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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. 233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.5.3: Zeit bis zum ersten UESI: Periphere Neuropathie - Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,6193
Region	0,0728
Stadium bei der Diagnose	0,5392
BRCA Status	0,8576
Baseline ECOG PS	0,0420
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,4108
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,1141
Letztes Platin-freies Intervall	0,7181
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	< 0,0001
Daten aus Studie	0,8036
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	64 (41 %)	34 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	60,14 [10,143; NA]	NA [19,143; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,48 [0,969; 2,250] 0,0652	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	54 (38 %)	22 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	36,00 [17,143; NA]	NA [14,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,42 [0,858; 2,364] 0,1634	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.5.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
Region			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	33 (38 %)	8 (14 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	60,14 [8,714; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,61 [1,192; 5,731] 0,0094	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	85 (40 %)	48 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,14 [19,143; NA]	NA [16,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,24 [0,866; 1,780] 0,2357	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.6.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	81 (42 %)	40 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	36,00 [12,143; NA]	NA [24,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,54 [1,048; 2,264] 0,0251	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	34 (35 %)	15 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,14 [21,000; NA]	NA [15,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,26 [0,679; 2,332] 0,4605	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.7.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	16 (42 %)	9 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	52,14 [6,143; NA]	NA [9,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,45 [0,616; 3,431] 0,3882	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	102 (39 %)	47 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	36,14 [16,143; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,48 [1,043; 2,098] 0,0252	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.8.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	77 (44 %)	28 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	36,14 [9,857; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,01 [1,299; 3,119] 0,0011	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	41 (33 %)	27 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [16,143; NA]	19,14 [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,538; 1,466] 0,6430	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.9.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	76 (44 %)	30 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,86 [11,857; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,62 [1,050; 2,488] 0,0249	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	42 (33 %)	26 (24 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [17,143; NA]	NA [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,22 [0,743; 1,994] 0,4328	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.10. 233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	71 (41 %)	28 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,29 [12,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,99 [1,276; 3,093] 0,0016	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	47 (38 %)	28 (31 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	60,14 [27,286; NA]	24,29 [14,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,96 [0,595; 1,551] 0,8684	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.11. 233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	40 (36 %)	23 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [10,143; NA]	NA [14,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,48 [0,882; 2,485] 0,1322	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	78 (42 %)	33 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	30,14 [15,286; NA]	NA [24,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,41 [0,928; 2,132] 0,1009	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.12. 233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	41 (34 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [27,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,15 [1,095; 4,230] 0,0180	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	54 (47 %)	44 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,86 [8,714; NA]	13,14 [9,286; 16,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,533; 1,218] 0,3072	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	23 (38 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [8,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	20,36 [2,745; 151,041] < 0,0001	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.13. 233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie": Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie"			
Daten aus Studie			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	82 (38 %)	47 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [19,143; NA]	NA [24,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [1,007; 2,068] 0,0430	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	36 (46 %)	9 (28 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,29 [7,000; NA]	NA [9,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,45 [0,696; 3,024] 0,3043	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

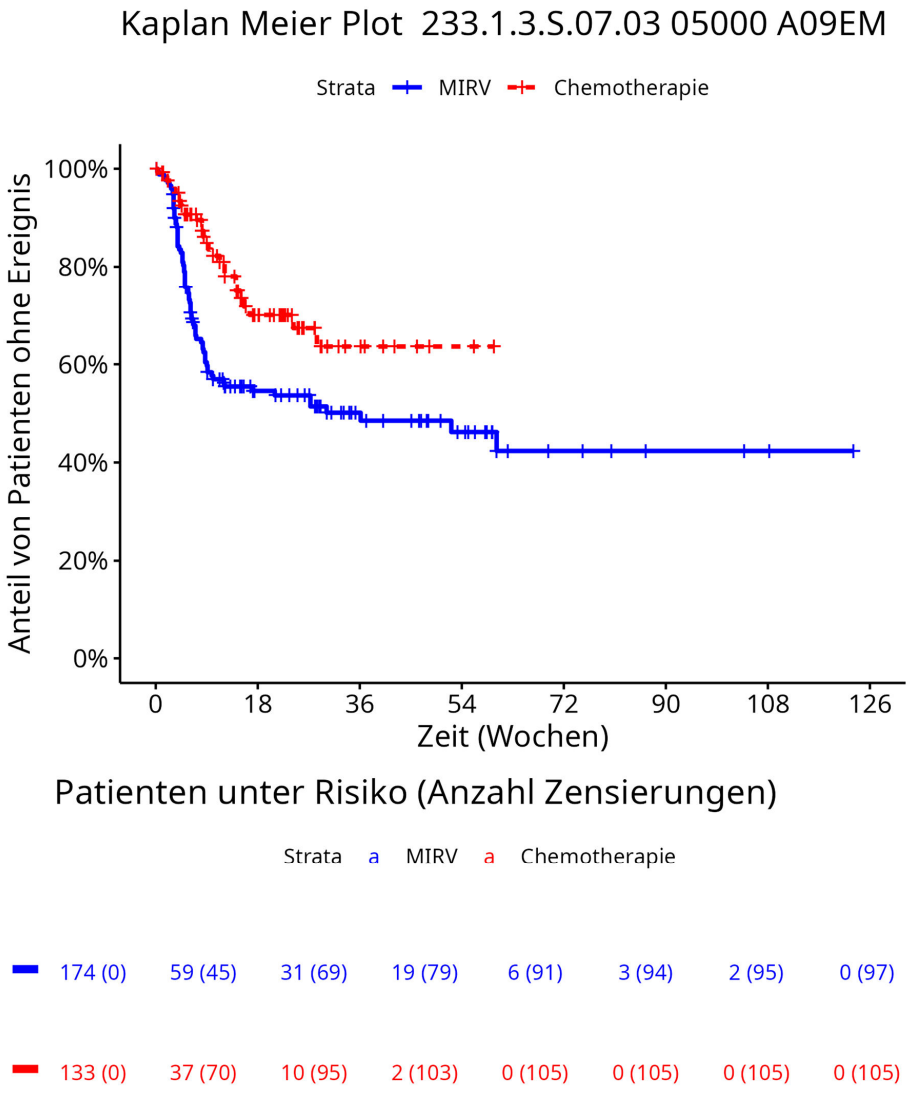
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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).

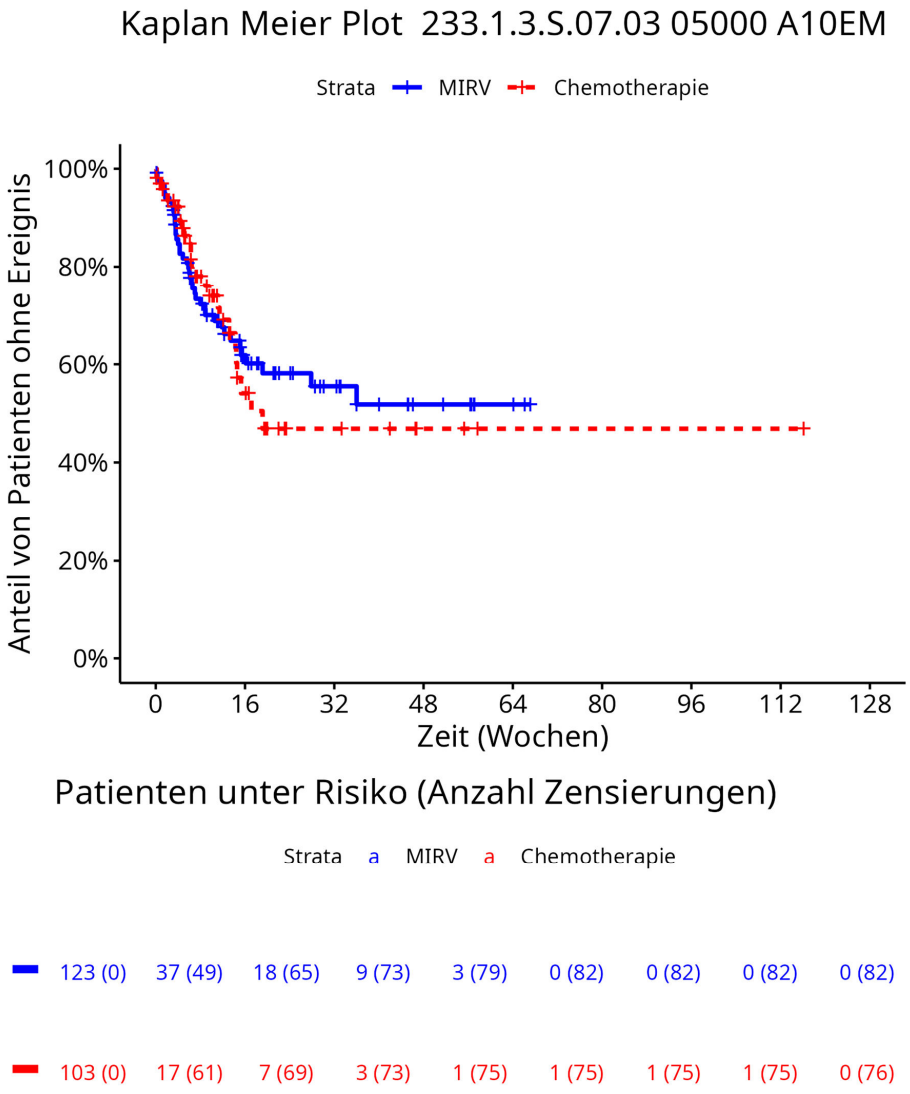
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

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

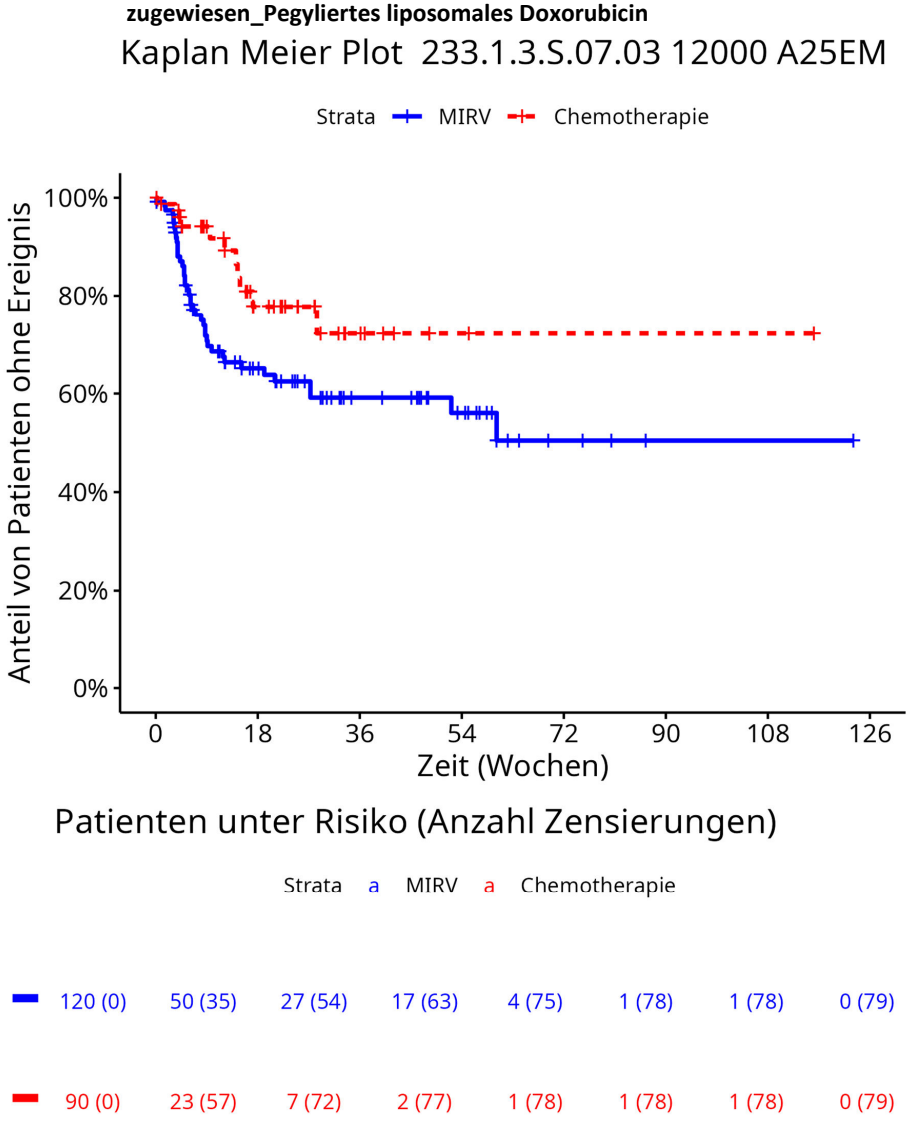
2.13.1.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Baseline ECOG PS_0



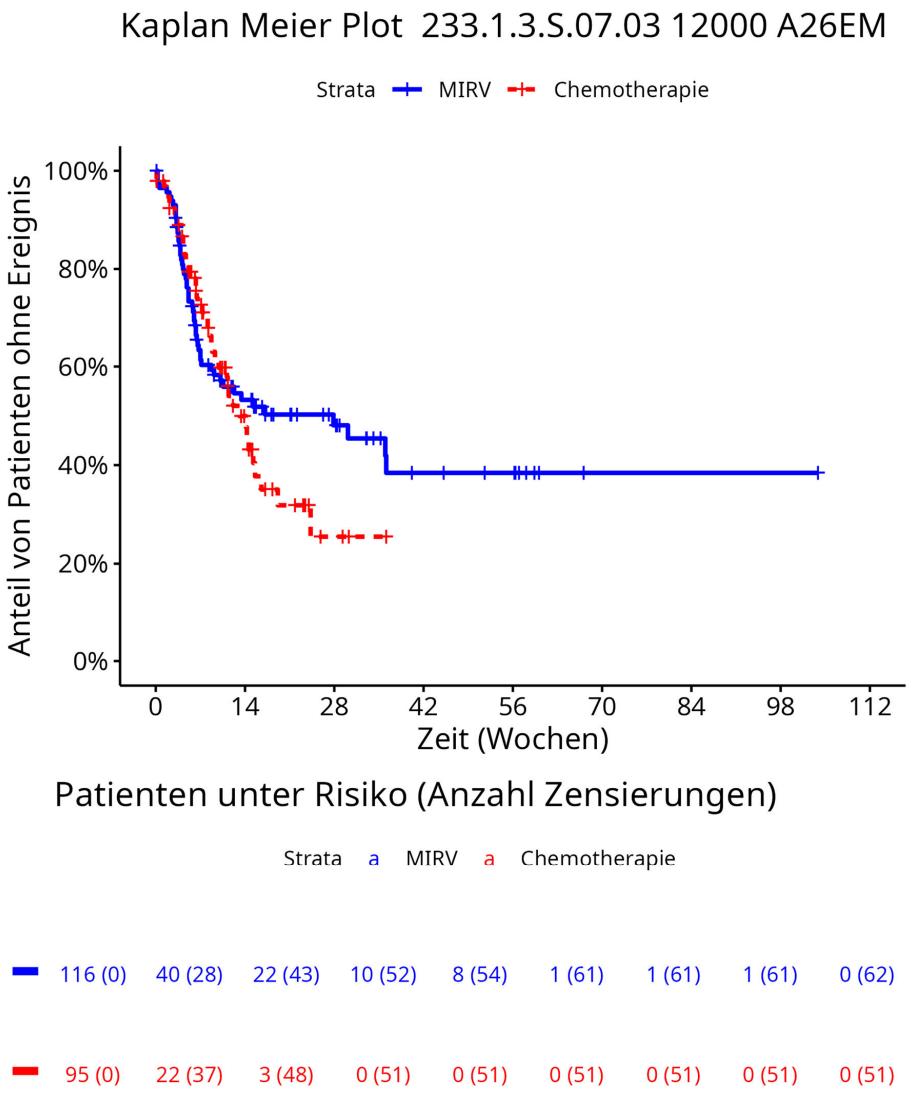
2.13.2.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe Baseline ECOG PS_1



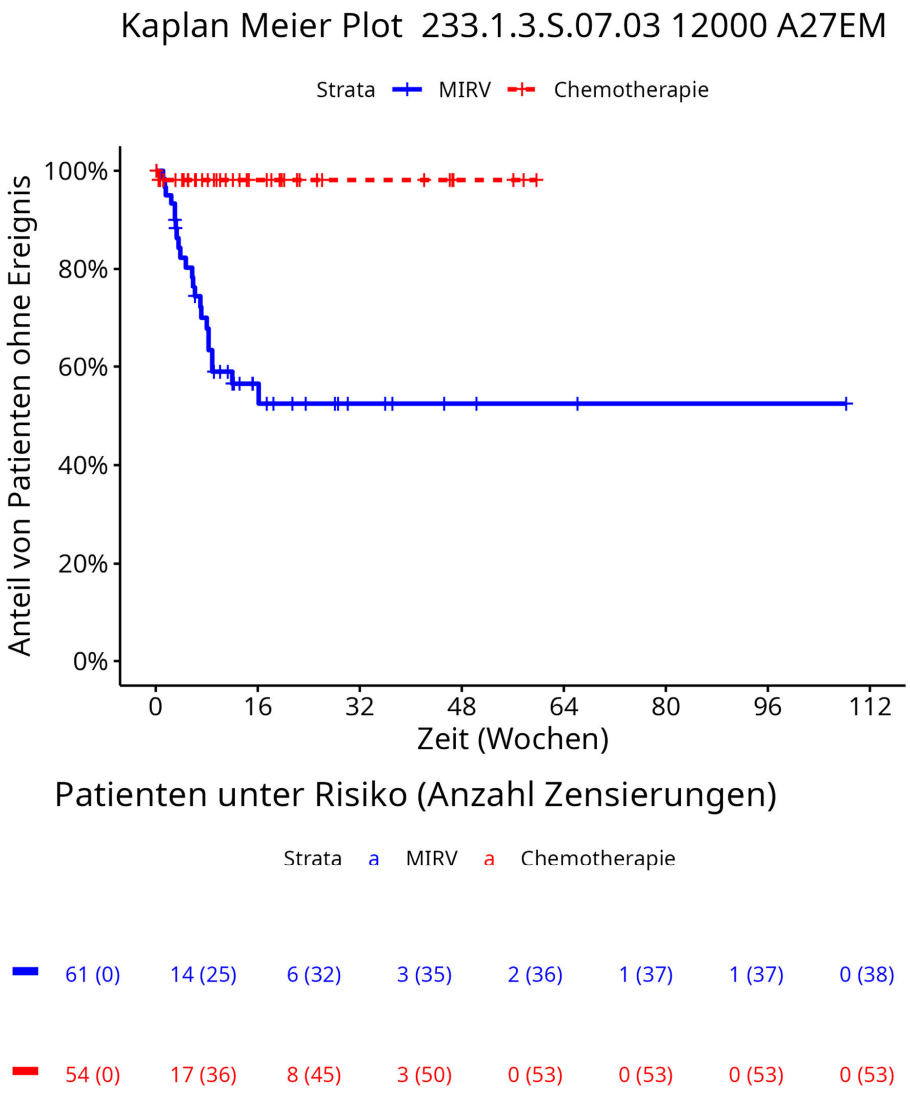
2.13.3.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen_Pegyliertes liposomales Doxorubicin



2.13.4.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen_Paclitaxel



2.13.5.233.1.3.S.07.03 Zeit bis zum ersten AESI "Periphere Neuropathie" Kaplan-Meier-Plot in Subgruppe IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen_Topotecan



Anhang 4-I3.5.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Periphere Neuropathie

3. 233.1.3.S.07.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Periphere Neuropathie"

3.1. 233.1.3.S.07.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Periphere Neuropathie"					
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	0,82 [0,325; 2,057] 0,6688	0,81 [0,314; 2,112] 0,6722	-0,01 [-0,038; 0,025] 0,6741
Ja (%) Nein (%)	8 (3 %) 289 (97 %)	9 (4 %) 230 (96 %)			

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.5.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Periphere Neuropathie

4. 233.1.3.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Periphere Neuropathie"

4.1. 233.1.3.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Periphere Neuropathie": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
N	297	239	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Periphere Neuropathie"			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	0,50 [0,189; 1,345] 0,1717
Ereignisse (%)	8 (3 %)	9 (4 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

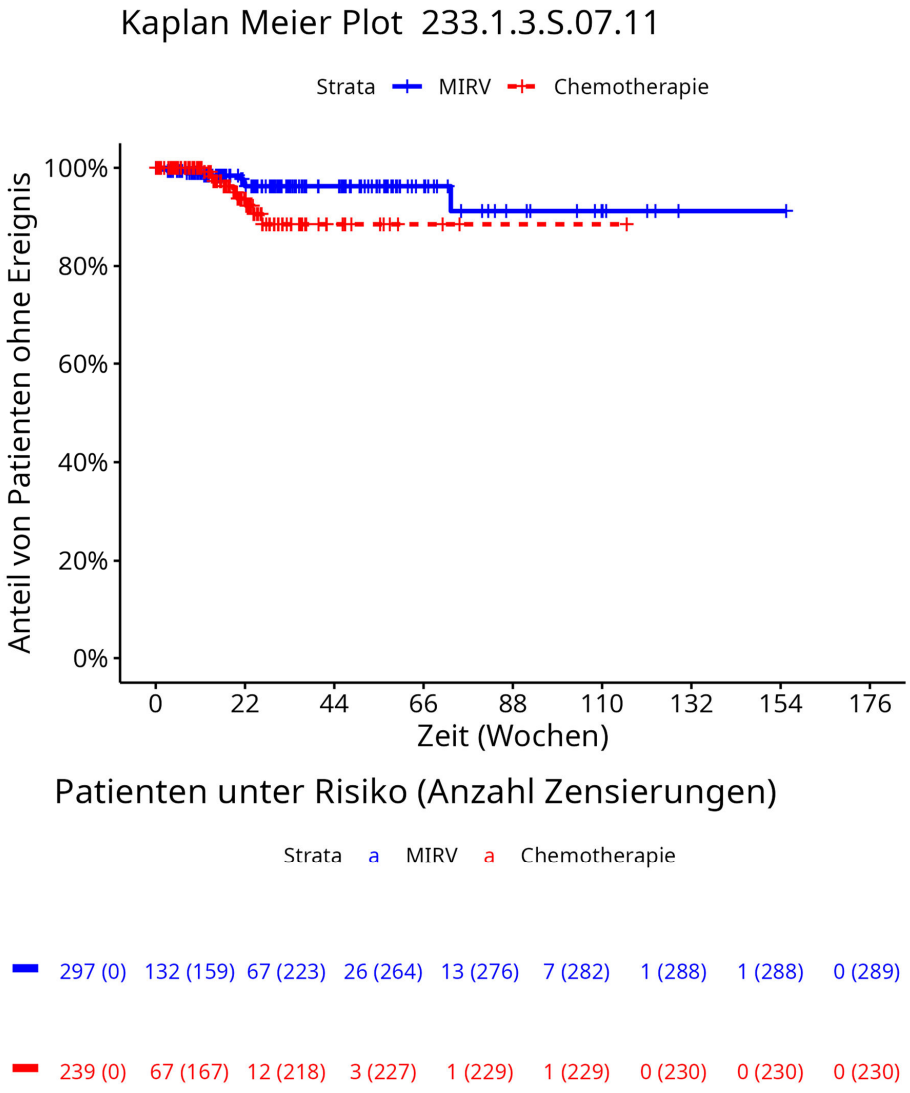
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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.

4.2. 233.1.3.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Periphere Neuropathie"
Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.5.6: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Periphere Neuropathie - Subgruppenanalyse

4.3.233.1.3.S.07.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Periphere Neuropathie": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schweren AESI "Periphere Neuropathie": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,1033

NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält.
NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.
Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Anhang 4-I3.6: UESI: Pneumonitis

Anhang 4-I3.6.1: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UESI: Pneumonitis

1. 233.1.3.S.08.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem AESI "Pneumonitis"

1.1. 233.1.3.S.08.01 Anzahl der Patienten mit mindestens einem AESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem AESI "Pneumonitis"					
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	8,30 [2,798; 24,610] 0,0001	8,89 [2,813; 28,091] 0,0002	0,11 [0,066; 0,149] < 0,0001
Ja (%) Nein (%)	37 (12 %) 260 (88 %)	3 (1 %) 236 (99 %)			

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.6.2: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis

2. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"

2.1. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**297**	**239**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	4,62 [1,381; 15,422] 0,0028
Ereignisse (%)	37 (12 %)	3 (1 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

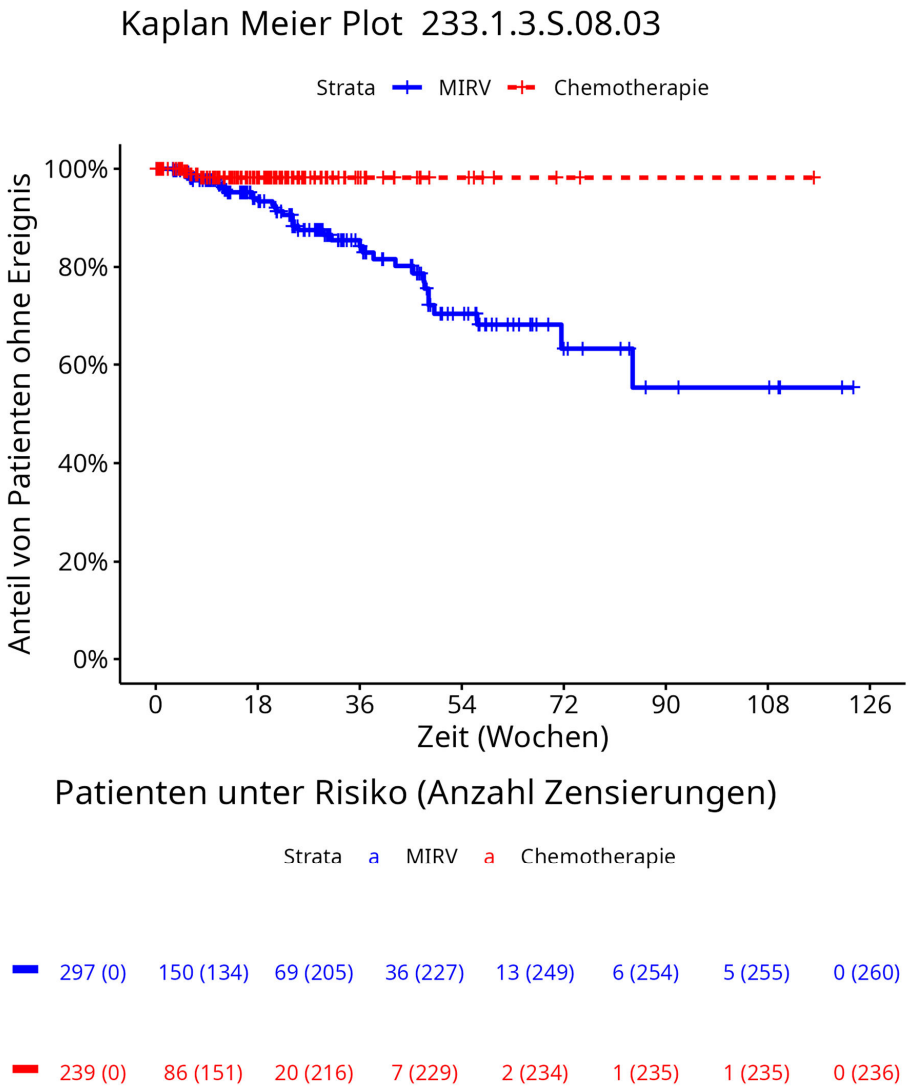
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.6.3: Zeit bis zum ersten UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,2627
Region	0,1421
Stadium bei der Diagnose	0,2915
BRCA Status	0,2665
Baseline ECOG PS	0,2123
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3390
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,7751
Letztes Platin-freies Intervall	0,4486
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,2145
Daten aus Studie	0,0728
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	19 (12 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,36 [1,234; 70,991] 0,0027	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	18 (13 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	84,14 [56,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,97 [0,673; 13,122] 0,1013	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.5.233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
Region			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	10 (12 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0619	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	27 (13 %)	3 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,63 [1,071; 12,275] 0,0164	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.6.233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	22 (11 %)	3 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,92 [0,855; 9,946] 0,0541	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	14 (14 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0233	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.7. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	7 (18 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0905	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	30 (12 %)	3 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,24 [1,276; 14,091] 0,0048	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.8.233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	26 (15 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	84,14 [56,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	9,40 [1,256; 70,395] 0,0020	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	11 (9 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,61 [0,562; 12,099] 0,1789	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.9.233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	20 (12 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,77 [0,626; 12,269] 0,1290	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	17 (13 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	10,26 [1,358; 77,557] 0,0015	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.10. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	21 (12 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	4,87 [1,122; 21,126] 0,0099	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	16 (13 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	5,74 [0,744; 44,270] 0,0325	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.11. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	13 (12 %)	1 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [48,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	8,44 [1,096; 64,978] 0,0062	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	24 (13 %)	2 (1 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	3,66 [0,840; 15,917] 0,0420	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.12. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	19 (16 %)	0 (0 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	84,14 [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] 0,0149	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	13 (11 %)	2 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,429; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,66 [0,547; 12,892] 0,1899	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	5 (8 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [47,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,60 [0,300; 22,627] 0,3398	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.13. 233.1.3.S.08.03 Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis": Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten AESI "Pneumonitis"			
Daten aus Studie			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	26 (12 %)	1 (0,5 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,714; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	13,22 [1,780; 98,225] 0,0001	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	2 (6 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	84,14 [71,571; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,30 [0,279; 6,029] 0,7339	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

Anhang 4-I3.6.4: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI: Pneumonitis

3. 233.1.3.S.08.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Pneumonitis"

3.1. 233.1.3.S.08.09 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren AESI "Pneumonitis"					
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	1,40 [0,553; 3,567] 0,4748	1,43 [0,528; 3,854] 0,4841	0,02 [0,004; 0,036] 0,0166
Ja (%) Nein (%)	6 (2 %) 291 (98 %)	0 (0 %) 239 (100 %)			

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.6.5: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Pneumonitis

4. 233.1.3.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Pneumonitis"

4.1. 233.1.3.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**297**	**239**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten schweren AESI "Pneumonitis"			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	NA [NA; NA] 0,1407
Ereignisse (%)	6 (2 %)	0 (0 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

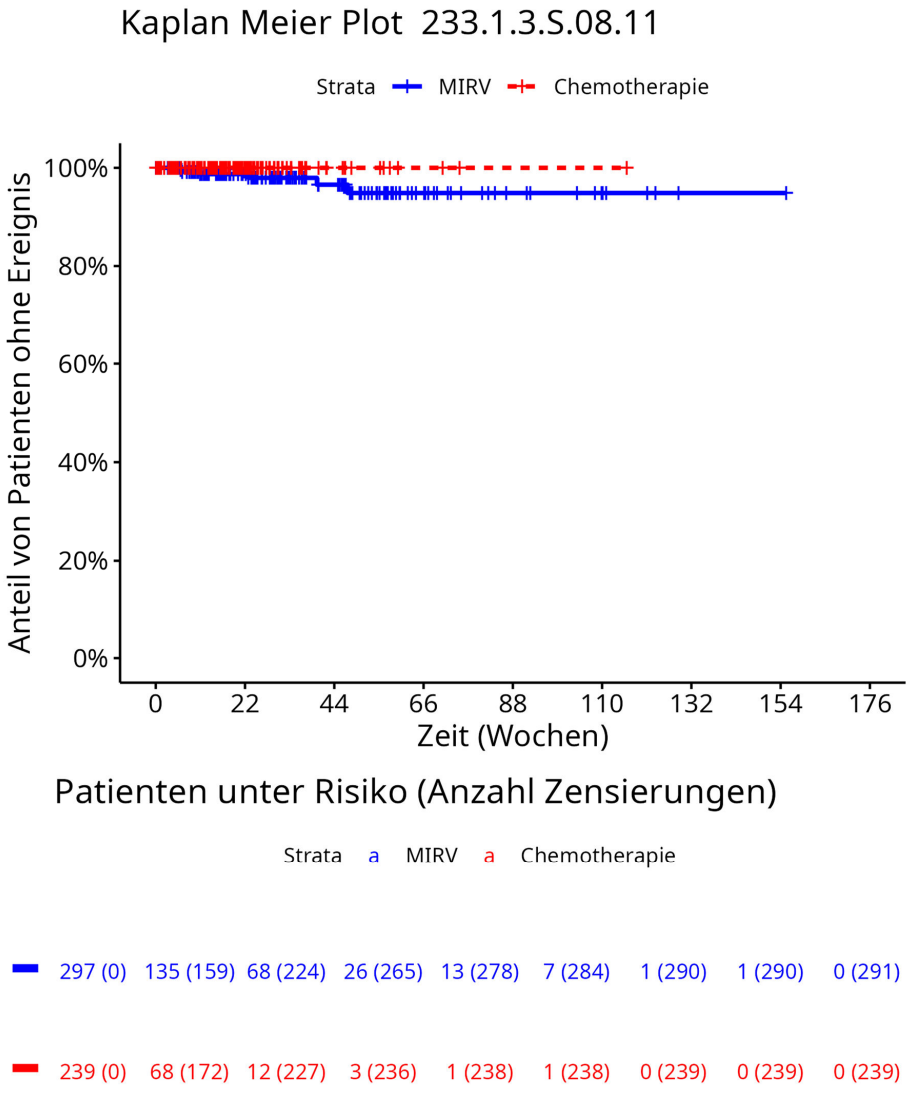
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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.

4.2. 233.1.3.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Pneumonitis" Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.6.6: Zeit bis zum ersten schweren UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse

4.3.233.1.3.S.08.11 Zeit bis zum ersten schweren AESI "Pneumonitis": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schweren AESI "Pneumonitis": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	1,0000

NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält.
NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.
Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Anhang 4-I3.6.7: Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI: Pneumonitis

5. 233.1.3.S.08.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden AESI "Pneumonitis"

5.1. 233.1.3.S.08.13 Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden AESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	**297**	**239**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden AESI "Pneumonitis"					
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	2,08 [0,516; 8,401] 0,3027	2,16 [0,457; 10,181] 0,3319	0,01 [-0,010; 0,033] 0,2896
Ja (%) Nein (%)	7 (2 %) 290 (98 %)	2 (1 %) 237 (99 %)			

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.6.8: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Pneumonitis

6. 233.1.3.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden AESI "Pneumonitis"

6.1. 233.1.3.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden AESI "Pneumonitis": Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**297**	**239**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden AESI "Pneumonitis"			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	1,42 [0,274; 7,402] 0,6667
Ereignisse (%)	7 (2 %)	2 (1 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

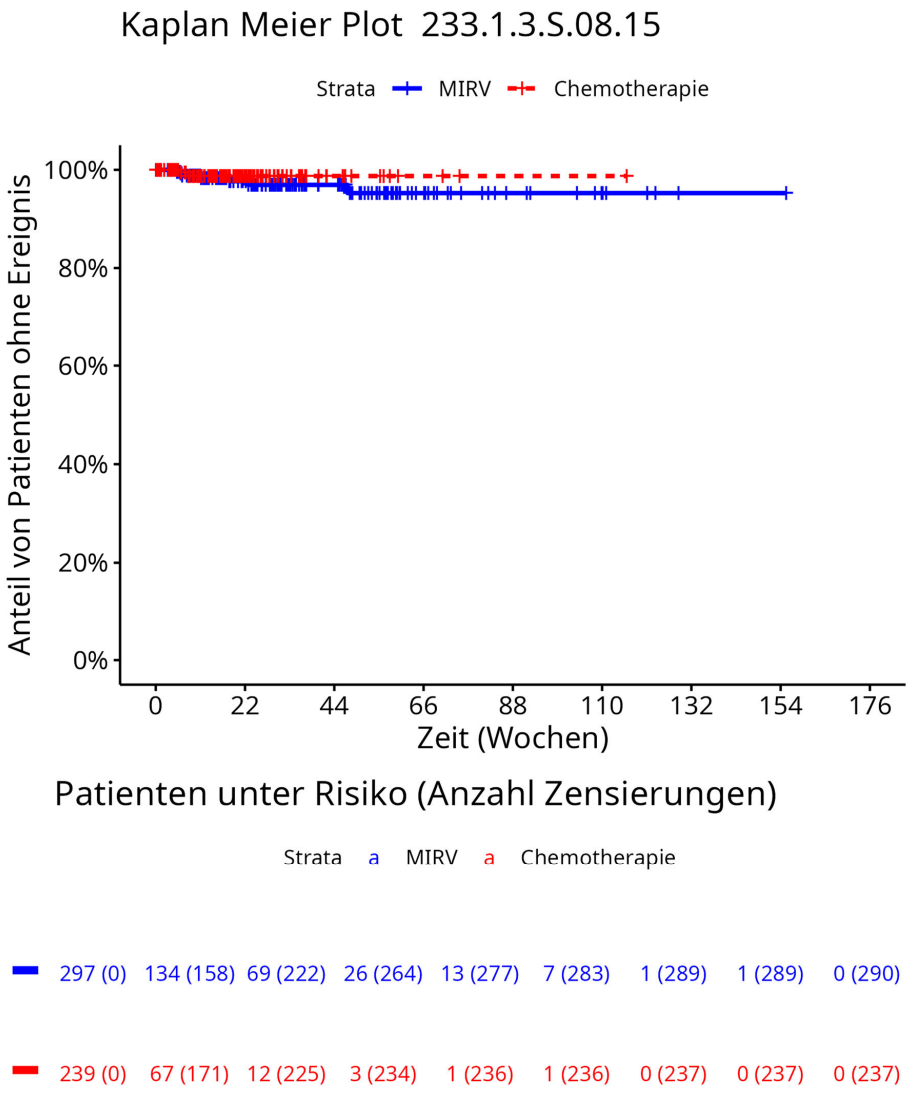
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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.

6.2. 233.1.3.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden AESI "Pneumonitis"
Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.6.9: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI: Pneumonitis - Subgruppenanalyse

6.3.233.1.3.S.08.15 Zeit bis zum ersten schwerwiegenden AESI "Pneumonitis": Interaktionstest

Zeit bis zum ersten schwerwiegenden AESI "Pneumonitis": Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,0448
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anhang 4-I3.7: Therapieabbruch aufgrund UE

Anhang 4-I3.7.1: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT

1. 233.1.3.S.09.02 Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%)

1.1. 233.1.3.S.09.02 Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%): Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	**297**	**239**
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n(%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	**4 (1 %)**	**5 (2 %)**
Neutropenie (PT)	2 (1 %)	2 (1 %)
Thrombozytopenie (PT)	3 (1 %)	4 (2 %)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	**1 (0,3 %)**	**1 (0,4 %)**
Augenerkrankungen (SOC)	**6 (2 %)**	**0 (0 %)**
Sehen verschwommen (PT)	5 (2 %)	0 (0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**16 (5 %)**	**10 (4 %)**
Dyspnoe (PT)	2 (1 %)	3 (1 %)
Pleuraerguss (PT)	2 (1 %)	3 (1 %)
Pneumonitis (PT)	10 (3 %)	1 (0,4 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	**4 (1 %)**	**12 (5 %)**
Darmobstruktion (PT)	2 (1 %)	2 (1 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	**3 (1 %)**	**8 (3 %)**
Ermüdung (PT)	0 (0 %)	5 (2 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)	2 (1 %)	2 (1 %)
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population *Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020*		

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	297	239
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.*		

Anhang 4-I3.7.2: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse

2. 233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE

2.1. 233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**297**	**239**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	0,44 [0,269; 0,726] 0,0012
Ereignisse (%)	36 (12 %)	38 (16 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	79,14 [55,286; NA]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

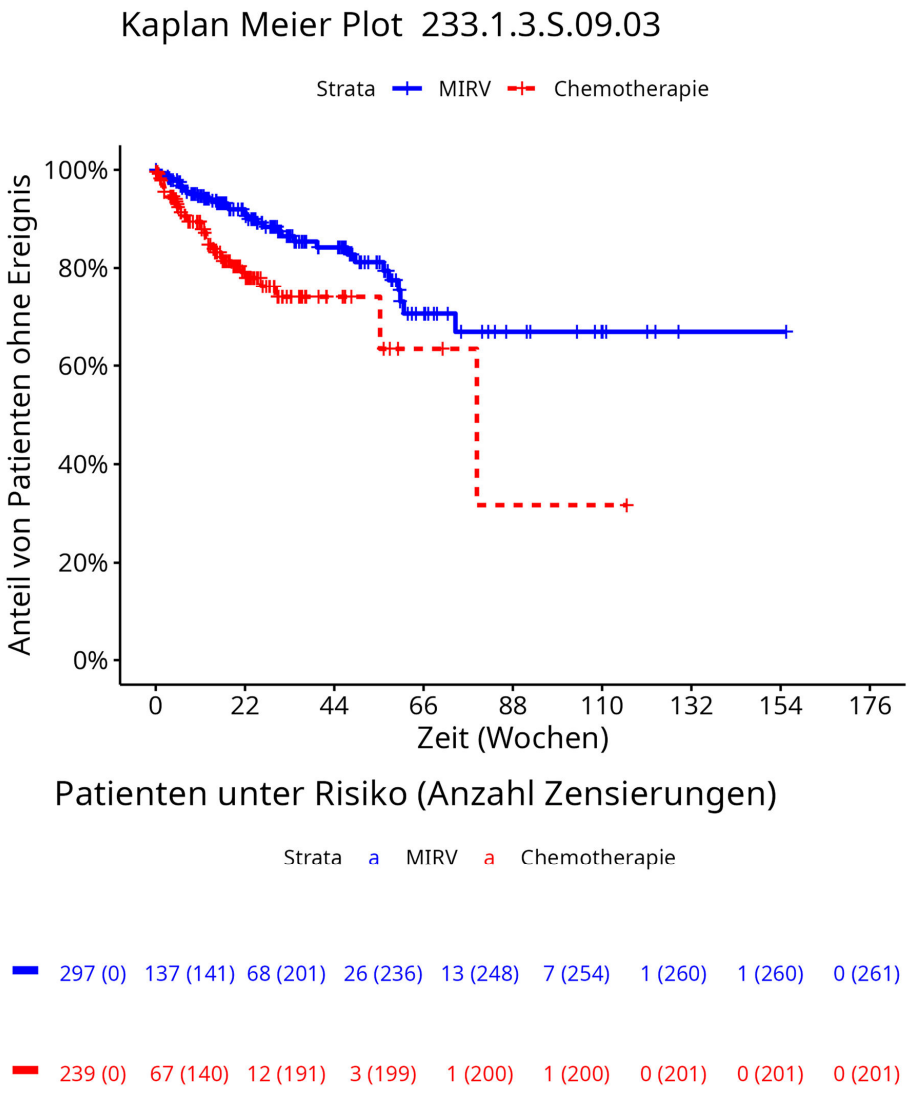
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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. 233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.7.3: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Interaktionstest

Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	0,0280
Region	0,2316
Stadium bei der Diagnose	0,2197
BRCA Status	0,6525
Baseline ECOG PS	0,5677
Anzahl vorheriger Therapielinien	0,3573
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	0,0822
Letztes Platin-freies Intervall	0,1153
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	0,7491
Daten aus Studie	0,8522
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

2.4.233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Alter

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	20 (13 %)	15 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,66 [0,328; 1,347] 0,2604	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	16 (11 %)	23 (23 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	79,14 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,141; 0,541] 0,0002	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.5.233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Region

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Region			
USA	N	86	56
	Ereignisse, n (%)	9 (10 %)	14 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	55,29 [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [0,092; 0,575] 0,0012	
Rest der Welt	N	211	183
	Ereignisse, n (%)	27 (13 %)	24 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,53 [0,294; 0,946] 0,0331	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.6.233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Stadium bei der Diagnose

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Stadium bei der Diagnose			
I-III	N	194	168
	Ereignisse, n (%)	20 (10 %)	28 (17 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	79,14 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,179; 0,608] 0,0003	
IV	N	97	68
	Ereignisse, n (%)	16 (16 %)	10 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [56,143; NA]	NA [26,000; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,284; 1,493] 0,3176	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.7.233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse BRCA Status

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	8 (21 %)	6 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	61,14 [49,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,085; 1,332] 0,1137	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	28 (11 %)	32 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	79,14 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,255; 0,729] 0,0017	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.8.233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Baseline ECOG PS

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	18 (10 %)	16 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	79,14 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,212; 0,892] 0,0247	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	18 (15 %)	21 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [57,429; NA]	NA [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,226; 0,842] 0,0133	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.9.233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Anzahl vorheriger Therapielinien

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Anzahl vorheriger Therapielinien			
1 oder 2	N	171	131
	Ereignisse, n (%)	18 (11 %)	14 (11 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,51 [0,243; 1,074] 0,0806	
3	N	126	108
	Ereignisse, n (%)	18 (14 %)	24 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [60,286; NA]	79,14 [29,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,189; 0,691] 0,0018	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.10. 233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Vorherige Verabreichung von Bevacizumab

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab			
Ja	N	173	149
	Ereignisse, n (%)	26 (15 %)	20 (13 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	NA [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,65 [0,353; 1,195] 0,1691	
Nein	N	124	90
	Ereignisse, n (%)	10 (8 %)	18 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	79,14 [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,096; 0,498] 0,0002	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.11. 233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Letztes Platin-freies Intervall

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Letztes Platin-freies Intervall			
≤ 3 Monate	N	112	105
	Ereignisse, n (%)	11 (10 %)	22 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	55,29 [29,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,151; 0,653] 0,0013	
> 3 Monate	N	185	134
	Ereignisse, n (%)	25 (14 %)	16 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,297; 1,161] 0,1303	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.12. 233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	14 (12 %)	9 (10 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	79,14 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,51 [0,211; 1,225] 0,1419	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	16 (14 %)	18 (19 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [59,857; NA]	NA [29,571; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,51 [0,246; 1,038] 0,0614	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	6 (10 %)	11 (20 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [34,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,39 [0,140; 1,064] 0,0588	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

2.13. 233.1.3.S.09.03 Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE: Subgruppenanalyse Daten aus Studie

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Daten aus Studie			
MIRASOL	N	218	207
	Ereignisse, n (%)	25 (11 %)	31 (15 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	79,14 [55,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,252; 0,758] 0,0030	
FORWARD 1	N	79	32
	Ereignisse, n (%)	11 (14 %)	7 (22 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	NA [18,714; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,42 [0,160; 1,100] 0,0899	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

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

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.

Anhang 4-I3.8: UE, die zum Tod führen

Anhang 4-I3.8.1: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führen nach SOC und PT

1. 233.1.3.S.10.02 Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT

1.1. 233.1.3.S.10.02 Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie			
N	297	239	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %)	3 (1 %)	0,46 [0,169; 1,255] 0,1297	0,44 [0,154; 1,286] 0,1347	-0,01 [-0,028; 0,001] 0,0726

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, 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.

Anhang 4-I3.8.2: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen: Analyse

2. 233.1.3.S.10.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE

2.1. 233.1.3.S.10.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	**Behandlungsarm**		**MIRV vs. Chemotherapie**
	MIRV	**Chemotherapie**	
N	**297**	**239**	**Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE			
n (%)	297 (100 %)	239 (100 %)	0,53 [0,148; 1,902] 0,3238
Ereignisse (%)	4 (1 %)	6 (3 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

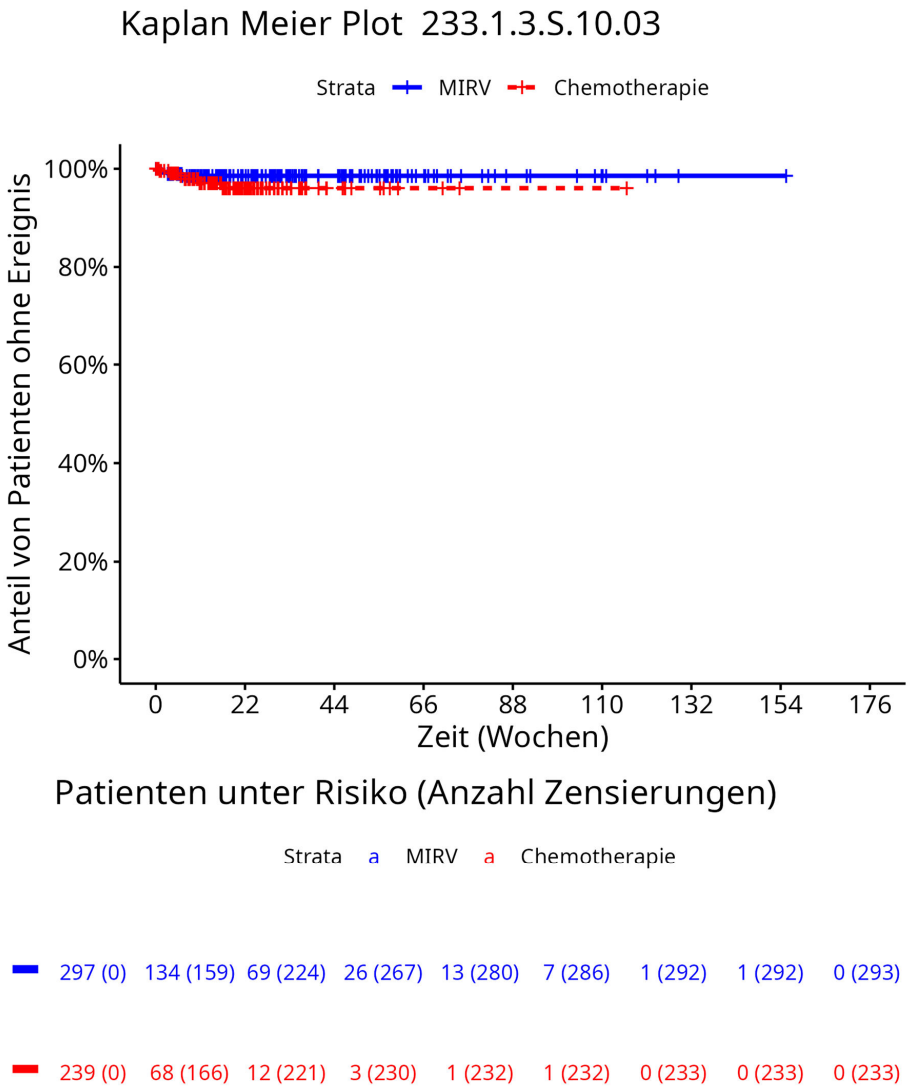
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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. 233.1.3.S.10.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.8.3: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen: Subgruppenanalyse

2.3. 233.1.3.S.10.03 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE: Interaktionstest

Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	0,1751
NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. *NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.* *Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.*	

Anhang 4-I3.8.4: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen nach SOC und PT

3. 233.1.3.S.10.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT

3.1. 233.1.3.S.10.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
N	297	239	
Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] 0,0348

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020

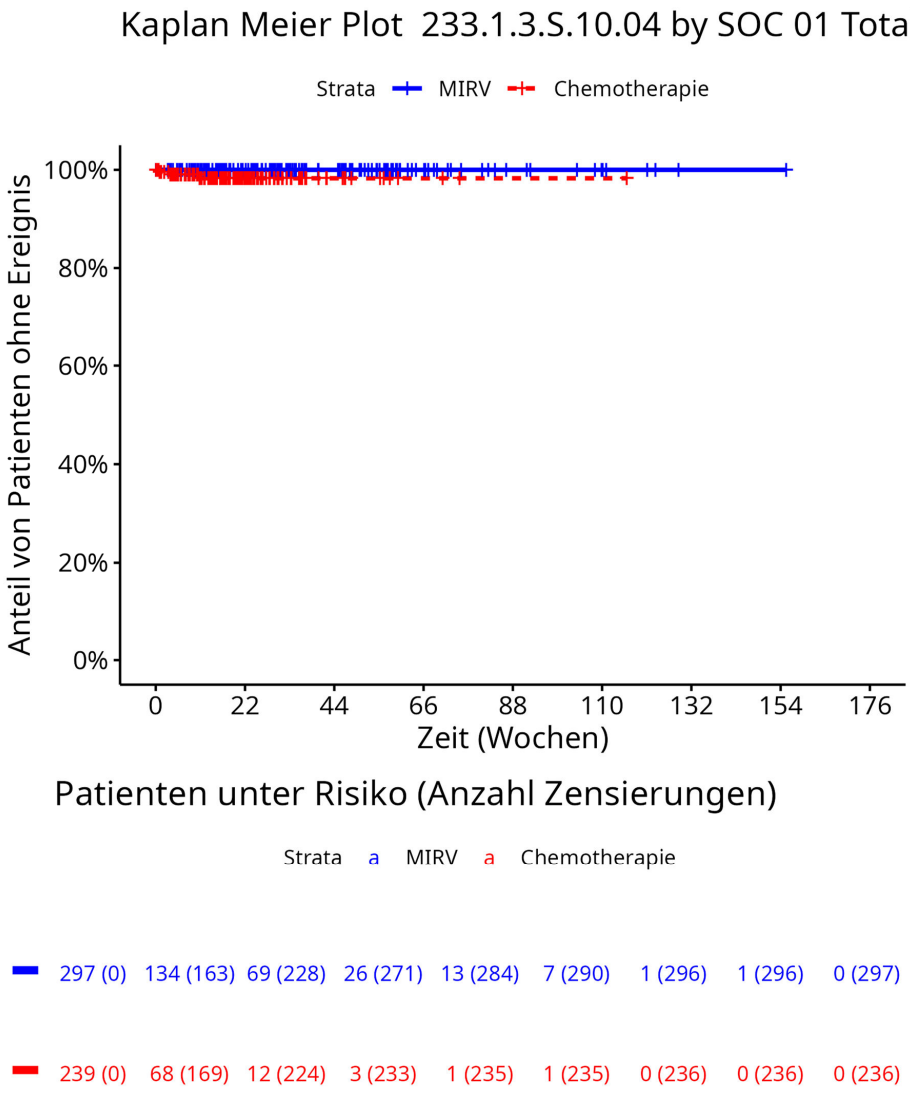
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

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.

3.2. 233.1.3.S.10.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gesamt SOC: Kaplan-Meier-Plot



Anhang 4-I3.8.5: Zeit bis zu UE, die zum Tod führen nach SOC und PT - Subgruppenanalyse

3.3. 233.1.3.S.10.04 Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT: Interaktionstest

Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Interaktionstest der Subgruppen	
Subgruppe	**Interaktionstest**
Alter	NB
Region	NB
Stadium bei der Diagnose	NB
BRCA Status	NB
Baseline ECOG PS	NB
Anzahl vorheriger Therapielinien	NB
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	NB
Letztes Platin-freies Intervall	NB
IC-Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	NB
Daten aus Studie	1,0000

NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält.
NA: Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.
Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.