

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palbociclib (*IBRANCE*[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4 B

*Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem
epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem
lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in
Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine
endokrine Therapie erhielten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	42
4.2.1 Fragestellung.....	42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	44
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	56
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	68
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	76
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	92
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	93
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT.....	94
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	100
4.3.1.3.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT.....	104
4.3.1.3.4 Symptomatik anhand des EQ-5D VAS, der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 – RCT.....	109

4.3.1.3.4.1	EQ-5D VAS.....	130
4.3.1.3.4.2	EORTC QLQ-C30.....	131
4.3.1.3.4.3	EORTC QLQ-BR23	134
4.3.1.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 – RCT.....	136
4.3.1.3.5.1	EORTC QLQ-C30.....	151
4.3.1.3.5.2	EORTC QLQ-BR23	153
4.3.1.3.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	154
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT.....	183
4.3.1.3.7.1	Subgruppenergebnisse zu OS	200
4.3.1.3.7.2	Subgruppenergebnisse zu PFS.....	201
4.3.1.3.7.3	Subgruppenergebnisse zu Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie.....	201
4.3.1.3.7.4	Subgruppenergebnisse zu Symptomatik.....	201
4.3.1.3.7.5	Subgruppenergebnisse zu gesundheitsbezogene Lebensqualität...	207
4.3.1.3.7.6	Subgruppenergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	209
4.3.1.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	213
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	216
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	216
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	216
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	216
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	217
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	219
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	220
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	220
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	221
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	221
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	222
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	222
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	223
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	223
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	223
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	223
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	224
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	224
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	225
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	225
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	226
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	250
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	251

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	251
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	251
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	252
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	252
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	253
4.7	Referenzliste.....	253
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		262
	Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
	Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	267
	Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	267
	Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	267
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		268
	Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
	Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	269
	Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	269
	Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen	269
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		270
	Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
	Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	272
	Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	272
	Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen	272
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		273
	Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
	Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	313
	Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	313
	Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen.....	313
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		314
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		329
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		347

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung	15
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie PALOMA-3 (postmenopausale Patientinnen)	17
Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie PALOMA-3 (prä-/perimenopausale Patientinnen) ..	22
Tabelle 4-4: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene.....	39
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung	48
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-7: Übersicht der durchgeführten Datenschnitte der Studie PALOMA-3.....	73
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie und Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-3, ITT-Analyseset).....	81
Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauer beim vorliegenden Datenschnitt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-3)	84
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) - RCT.....	95
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3).....	96
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3), Sensitivitätsanalyse (unstratifizierte Analyse)	97

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT	101
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	103
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3), Sensitivitätsanalyse (unstratifizierte Analyse)....	103
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie - RCT	105
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	107
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3), Sensitivitätsanalyse (unstratifizierte Analyse)	108
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EQ-5D VAS, der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 - RCT.....	110
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EQ-5D VAS, der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-30: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen)	114
Tabelle 4-31: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen)	115
Tabelle 4-32: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen, Palbociclib+Fulvestrant-Arm)	117
Tabelle 4-33: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen, Placebo+Fulvestrant-Arm)	119
Tabelle 4-34: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen, Palbociclib+Fulvestrant-Arm).....	121
Tabelle 4-35: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen, Placebo+Fulvestrant-Arm)	123
Tabelle 4-36: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen)	126
Tabelle 4-37: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen)	128

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS (klinisch signifikante Abnahme um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	130
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	131
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	134
Tabelle 4-41: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 - RCT	137
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-43: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen)	140
Tabelle 4-44: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen)	143
Tabelle 4-45: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen)	147
Tabelle 4-46: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen)	149
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	151
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	153
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - RCT	155
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	158
Tabelle 4-52: Ergebnisse für häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	160
Tabelle 4-53: Ergebnisse für häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	164

Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3).....	165
Tabelle 4-55: Ergebnisse für häufige UE jeglichen CTCAE Grades (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3).....	173
Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)	180
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, postmenopausale Patientinnen).....	186
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, prä-/perimenopausale Patientinnen).....	193
Tabelle 4-59: Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl von Belegen für Effektmodifikationen	199
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analyseset).....	200
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analyseset)	201
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analyseset).....	202
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analyseset).....	205
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analyseset)	207
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analyseset).....	209
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Endpunkt häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (Inzidenz $\geq 20\%$) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analyseset).....	210
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	217
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	217
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	218
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	219

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	221
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	221
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	222
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	223
Tabelle 4-76: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (postmenopausale Patientinnen).....	227
Tabelle 4-77: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (prä-/perimenopausale Patientinnen).....	232
Tabelle 4-78: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene.....	249
Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	251
Tabelle 4-80 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib.....	264
Tabelle 4-81 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib	265
Tabelle 4-82 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib	266
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-3.....	314
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-3	330

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib (Ausschlussgründe: siehe Tabelle 4-5).	75
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (postmenopausale Patientinnen); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	98
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (prä-/perimenopausale Patientinnen); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	98
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (Gesamtpopulation); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	99
Abbildung 5: Patientenfluss in der Studie PALOMA-3 (Datenschnitt 13.04.2018).....	328

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT (-Population)	As Treated (-Population)
BICR (-Population)	Blinded Independent Central Review (-Population)
CBR	Clinical Benefit Response
CDK	Zyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent kinase)
CEP17	Centromeric Probe for Chromosome 17
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPH	COX-Proportional Hazard
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTP	Studienprotokoll (Clinical Trial Protocol)
CTSQ	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DR	Ansprechdauer (Duration of Response)
E-DMC	Externes Data Monitoring Committee
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (European Quality of Life-5 Dimensions)
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General

Abkürzung	Bedeutung
FDA	(US) Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin Embedded
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GI	Gastrointestinal
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HR-positiv/-negativ	Hormonrezeptor-positiv/-negativ
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Randomization Technology
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MRI	Magnetresonanztomografie (Magnetic Resonance Imaging)
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
ORR	Objektives Ansprechen (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PR	Progesteronrezeptor

Abkürzung	Bedeutung
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcomes)
PT	Preferred Term
QLG	EORTC Quality of Life Group
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30)
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire Breast 23)
QT	Q-Welle und T-Welle (elektrokardiografischer Messwert)
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardized MedDRA Query)
SOC	System Organ Class
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (Time To Deterioration)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.1)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Palbociclib (IBRANCE®) als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der Zyklin-abhängigen Kinase (Cyclin-dependent kinase, CDK)4/6-Inhibitoren in Kombination mit Fulvestrant als endokrin-basierte Therapie (**Intervention**) bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten im Vergleich zur **zweckmäßigen Vergleichstherapie** (zVT) Fulvestrant in Monotherapie zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs (Anwendungsgebiet B) (**Patientenpopulation**).

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens werden patientenrelevante **Endpunkte** der Kategorien

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

herangezogen. Soweit verfügbar, werden hierfür Resultate aus randomisierten kontrollierten **Studien** (RCT) ausgewertet.

Datenquellen

Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebenen Recherchen konnte eine für die Beantwortung der Fragestellung relevante RCT, PALOMA-3 (NCT01942135), identifiziert werden. Der Studienbericht dieser Studie diente als Hauptquelle für die in der Ersteinreichung vorgelegten Analysen. Für das vorliegende Dossier beruhen die Analysen auf dem finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben (OS) vom 13.04.2018. Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegt im Vergleich zur Ersteinreichung kein neuer Datenschnitt vor, es wird der Datenschnitt der finalen Analyse des PFS vom 05.12.2014 für die Bewertung herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein-/Ausschlusskriterien, die bei der Identifizierung geeigneter Studien zum Einsatz gekommen sind, sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist.	1	*	1
Intervention	Behandlung mit Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant in den jeweiligen zulassungskonformen Dosierungen	2	*	2
Vergleichstherapie	Bei postmenopausalen Frauen: <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen oder Anastrozol oder • Fulvestrant, Letrozol oder Exemestan (jeweils nur nach Versagen einer Antiöstrogentherapie) oder • Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung; nachdem es zu einem Progress nach einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor gekommen ist) Bei prä- und perimenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einem Progress gekommen ist: <ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes 	3	*	3

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	4	*	4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	5	*	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält.	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen • Conference Abstracts ohne relevante zusätzliche Informationen und/oder ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen • Registereinträge ohne Ergebnisse. 	7
<p>*Alle Treffer, die mindestens ein Einschlusskriterium nicht erfüllen, werden ausgeschlossen: z. B. nicht E1 → A1 CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv/-negativ: Hormonrezeptor-positiv/-negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber einer Monotherapie mit Fulvestrant wird, wie bei der Ersteinreichung, die direkt vergleichende RCT PALOMA-3 dargestellt. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Bewertungsgrundlage ist der Studienbericht.

Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit

großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der Studienbericht herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

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

Die Studie PALOMA-3 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Durch das randomisierte und doppelblinde Design der Studie wird bei allen Endpunkten, auch bei den patientenberichteten Endpunkten (Patient-reported Outcomes, PRO) Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie PALOMA-3 (postmenopausale Patientinnen)

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	0,76 [0,58; 0,98]; 0,0335 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität		
PFS	0,41 [0,30; 0,56]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,71 [0,56; 0,89]; 0,0030 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
EQ-5D VAS	1,09 [0,82; 1,43]; 0,5274	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik), TTD		
Fatigue	1,15 [0,88; 1,49]; 0,2803	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	0,85 [0,63; 1,15]; 0,2992	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	0,63 [0,48; 0,84]; 0,0015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Dyspnoe	0,80 [0,59; 1,09]; 0,1608	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	1,05 [0,77; 1,43]; 0,7198	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	1,00 [0,73; 1,38]; 0,9948	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	1,02 [0,74; 1,41]; 0,8503	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Diarrhö	1,00 [0,71; 1,42]; 0,9653	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	0,91 [0,60; 1,40]; 0,6748	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Symptomatik), TTD		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,40 [1,00; 1,96]; 0,0421	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	0,96 [0,63; 1,45]; 0,8508	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	0,81 [0,60; 1,08]; 0,1634	Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	1,43 [0,72; 2,81]; 0,2996	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), TTD		
Globaler Gesundheitsstatus	0,79 [0,60; 1,05]; 0,1154	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,89 [0,67; 1,19]; 0,4424	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	1,00 [0,70; 1,41]; 0,9923	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	0,74 [0,54; 1,00]; 0,0507	Zusatznutzen, nicht belegt
Kognitive Funktion	0,99 [0,74; 1,33]; 0,9800	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	0,91 [0,67; 1,24]; 0,5905	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Lebensqualität), TTD		
Körperbild	0,93 [0,66; 1,30]; 0,6567	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität	0,93 [0,62; 1,40]; 0,7567	Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	1,30 [0,67; 2,50]; 0,4329	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	0,73 [0,52; 1,04]; 0,0804	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	0,77 [0,48; 1,24]; 0,2798	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant aufgrund UE	0,56 [0,23; 1,37]; 0,1813	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Therapie mit Palbociclib/Placebo aufgrund UE	0,73 [0,33; 1,62]; 0,4173	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Therapie mit Fulvestrant aufgrund UE	0,56 [0,23; 1,37]; 0,1813	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	4,54 [3,22; 6,41]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,80 [0,39; 8,27]; 0,4452	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,44 [0,16; 1,24]; 0,1127	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Pleuraerguss	RR: 0,33 [0,06; 1,96]; 0,2226	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 6,48 [0,37; 114,12]; 0,2019	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,84 [0,21; 3,30]; 0,8019	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,47 [0,11; 1,97]; 0,2886	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,73 [0,25; 2,14]; 0,5685	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	RR: 0,37 [0,08; 1,64]; 0,1915	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR: 0,25 [0,05; 1,34]; 0,1050	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT – der Schwellenwert von 2% wurde in keiner SOC überschritten.		
Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,50 [0,56; 4,05]; 0,4202	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Ermüdung	1,75 [0,37; 8,24]; 0,4750	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,56 [0,20; 1,61]; 0,2779	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20,64 [8,47; 50,32]; $<0,0001$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Anämie	1,17 [0,37; 3,68]; 0,7829	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukopenie	31,95 [4,43; 230,37]; $<0,0001$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Neutropenie	RR: 140,99 [8,84; 2247,97]; 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,03 [0,36; 2,90]; 0,9580	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Aszites	RR: 0,06 [0,00; 1,02]; 0,0516	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	1,41 [0,30; 6,49]; 0,6595	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gefäßerkrankungen	1,61 [0,34; 7,53]; 0,5399	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Hypertonie	2,76 [0,34; 22,22]; 0,3207	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	RR: 0,50 [0,10; 2,43]; 0,3870	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,88 [0,31; 2,52]; 0,8172	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,50 [0,20; 1,28]; 0,1424	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Pathologische Fraktur	RR: 0,07 [0,00; 1,37]; 0,0797	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,00 [0,35; 2,89]; 0,9999	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Untersuchungen	6,51 [3,02; 14,07]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Aspartataminotransferase erhöht	0,71 [0,22; 2,36]; 0,5797	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	RR: 40,35 [2,50; 651,31]; 0,0092 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	RR: 53,31 [3,32; 856,81]; 0,0050 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,21 [0,05; 0,91]; 0,0215 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,13 [0,87; 1,46]; 0,3617	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Ermüdung	1,31 [0,93; 1,86]; 0,1220	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Augenerkrankungen	1,57 [0,94; 2,62]; 0,0797	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,32 [0,94; 1,86]; 0,1079	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Husten	1,29 [0,76; 2,19]; 0,3405	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1,79 [1,23; 2,61]; 0,0020 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7,26 [4,82; 10,94]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Anämie	1,94 [1,21; 3,10]; 0,0050 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Leukopenie	23,74 [5,85; 96,38]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutropenie	44,51 [14,21; 139,44]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,19 [0,92; 1,55]; 0,1790	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Diarrhö	0,98 [0,63; 1,53]; 0,9466	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Obstipation	1,27 [0,77; 2,09]; 0,3508	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Übelkeit	1,08 [0,74; 1,57]; 0,6953	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	1,03 [0,75; 1,41]; 0,8458	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Kopfschmerz	1,18 [0,76; 1,84]; 0,4520	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gefäßerkrankungen	0,97 [0,64; 1,46]; 0,8786	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,21 [0,87; 1,69]; 0,2596	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	0,93 [0,60; 1,46]; 0,7524	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,72 [0,55; 0,94]; 0,0152	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Arthralgie	0,64 [0,40; 1,02]; 0,0568	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,27 [0,82; 1,99]; 0,2876	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Untersuchungen	2,76 [1,88; 4,04]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	8,50 [3,44; 21,00]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	RR: 66,26 [4,13; 1062,3]; 0,0031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
UE von besonderem Interesse		
PT: Febrile Neutropenie	RR: 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenische Sepsis	RR: 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenische Infektion	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Erkrankungen der Linse	1,80 [0,74; 4,36]; 0,1866	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 5,48 [0,31; 98,39]; 0,2483	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	RR 0,50 [0,07; 3,49]; 0,4812	Zusatznutzen nicht belegt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QT: Q-Welle und T-Welle; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie PALOMA-3 (prä-/perimenopausale Patientinnen)

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	1,20 [0,67; 2,16]; 0,5463	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
PFS	0,44 [0,23; 0,85]; 0,0123 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,50 [0,32; 0,79]; 0,0022 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
EQ-5D VAS	0,74[0,40; 1,36]; 0,3067	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik), TTD		
Fatigue	0,87 [0,51; 1,49]; 0,6586	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	0,92 [0,53; 1,59]; 0,8247	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	0,58 [0,32; 1,05]; 0,0851	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	0,61 [0,32; 1,20]; 0,1561	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	0,85 [0,44; 1,67]; 0,6967	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	1,12 [0,58; 2,18]; 0,6387	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	0,91 [0,50; 1,64]; 0,7538	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,12 [0,57; 2,19]; 0,7206	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	0,60 [0,29; 1,23]; 0,1672	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Symptomatik), TTD		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,91 [0,48; 1,70]; 0,8076	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	0,76 [0,32; 1,80]; 0,5447	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	0,79 [0,45; 1,40]; 0,4354	Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	RR: 7,50 [0,44; 127,58]; 0,1634	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), TTD		
Globaler Gesundheitsstatus	0,81 [0,47; 1,41]; 0,4564	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,66 [0,37; 1,18]; 0,1720	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	0,97 [0,49; 1,92]; 0,9396	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	0,81 [0,42; 1,57]; 0,5420	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	0,58 [0,34; 1,01]; 0,0552	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	1,13 [0,60; 2,14]; 0,6743	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Lebensqualität), TTD		
Körperbild	1,20 [0,59; 2,41]; 0,6270	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität	1,31 [0,60; 2,86]; 0,5010	Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	1,77 [0,66; 4,75]; 0,2487	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	1,06 [0,49; 2,30]; 0,8724	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	0,82 [0,33; 2,04]; 0,6637	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant aufgrund UE	RR: 3,60 [0,19; 67,81]; 0,3929	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Therapie mit Palbociclib/Placebo aufgrund UE	RR: 5,65 [0,32; 99,48]; 0,2365	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Therapie mit Fulvestrant aufgrund UE	RR: 5,65 [0,32; 99,48]; 0,2365	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	5,90 [2,91; 11,95]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT – es liegen keine fazitrelevanten Ergebnisse vor		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,93 [0,17; 4,97]; 0,9299	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Fieber	RR: 1,01 [0,10; 10,81]; 0,9908	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Progression einer Erkrankung	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Schmerz	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Febrile Neutropenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,51 [0,03; 7,87]; 0,6274	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Ösophagusstenose	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,01 [0,10; 10,81]; 0,9908	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Stimmbandparese	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,68 [0,16; 2,86]; 0,5947	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Harnwegsinfektion	RR: 0,51 [0,03; 7,87]; 0,6274	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Pneumonie	RR: 0,10 [0,01; 2,09]; 0,1385	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Pyelonephritis	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR: 0,51 [0,03; 7,87]; 0,6274	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Humerusfraktur	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo und Fulvestrant aufgrund UE		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Thrombozytopenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch von Palbociclib/Placebo aufgrund UE		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 3,60 [0,19; 67,81]; 0,3929	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Thrombozytopenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch von Fulvestrant aufgrund UE		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Thrombozytopenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 1,01 [0,10; 10,81]; 0,9908	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Progression einer Erkrankung	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Schmerz	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Dyspnoe	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Husten mit Auswurf	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35,18 [4,84; 255,49]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Anämie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Febrile Neutropenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukopenie	RR: 15,93 [0,98; 258,88]; 0,0517	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukozytose	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenie	RR: 46,76 [2,96; 737,87]; 0,0063 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Thrombozytopenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 2,03 [0,24; 17,49]; 0,5200	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Diarrhö	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	RR: 0,76 [0,13; 4,35]; 0,7584	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Migräne	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Synkope	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 2,03 [0,24; 17,49]; 0,5200	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Pneumonie	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR: 0,25 [0,02; 2,70]; 0,2558	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Rückenschmerzen	RR: 0,25 [0,02; 2,70]; 0,2558	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Schmerz in einer Extremität	RR: 0,51 [0,03; 7,87]; 0,6274	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR 0,51 [0,07; 3,45]; 0,4878	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Hypalbuminämie	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Hyperglykämie	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Untersuchungen	RR: 21,07 [1,31; 338,69]; 0,0315 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Alaninaminotransferase erhöht	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Aspartataminotransferase erhöht	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	RR: 14,90 [0,91; 242,92]; 0,0578	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	RR: 14,90 [0,91; 242,92]; 0,0578	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Humerusfraktur	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (Inzidenz \geq20% in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,66 [0,41; 1,09]; 0,1120	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Ermüdung	1,09 [0,54; 2,21]; 0,7980	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Augenerkrankungen	7,00 [0,92; 53,06]; 0,0281	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,12 [0,57; 2,21]; 0,7489	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Husten	0,94 [0,36; 2,47]; 0,9002	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Schmerzen im Oropharynx	1,40 [0,45; 4,30]; 0,5604	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4,04 [1,71; 9,57]; 0,0006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11,72 [4,23; 32,46] <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Anämie	4,26 [0,98; 18,49]; 0,0346	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukopenie	RR: 21,07 [1,31; 338,69]; 0,0315 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutropenie	40,31 [5,56; 292,15]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,05 [0,65; 1,71]; 0,8481	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Diarrhö	1,49 [0,64; 3,50]; 0,3517	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Erbrechen	1,23 [0,56; 2,70]; 0,6043	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Obstipation	1,09 [0,45; 2,64]; 0,8558	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Stomatitis	3,51 [0,80; 15,44]; 0,0774	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Übelkeit	1,12 [0,58; 2,13]; 0,7394	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,83 [0,47; 1,47]; 0,5141	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Kopfschmerz	0,96 [0,45; 2,05]; 0,9237	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gefässerkrankungen	1,15 [0,50; 2,64]; 0,7286	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,52 [0,81; 2,87]; 0,1904	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	1,19 [0,50; 2,85]; 0,6885	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,82 [0,48; 1,37]; 0,4320	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Arthralgie	1,02 [0,44; 2,37]; 0,9616	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Rückenschmerzen	0,61 [0,28; 1,35]; 0,2210	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,10 [0,49; 2,49]; 0,8122	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Appetit vermindert	1,24 [0,44; 3,48]; 0,6694	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Untersuchungen	4,16 [1,62; 10,64]; 0,0014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	7,82 [1,86; 32,90]; 0,0009 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	4,79 [1,11; 20,71]; 0,0210 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
UE von besonderem Interesse		
PT: Febrile Neutropenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenische Sepsis	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenische Infektion	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Erkrankungen der Linse	RR: 7,71 [0,45; 131,29]; 0,1580	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 1,17 [0,02; 1,57]; 0,1177	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	RR: 1,54 [0,06; 36,92]; 0,7894	Zusatznutzen nicht belegt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QT: Q-Welle und T-Welle; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Die finale Analyse zeigt eine signifikante Verbesserung des OS unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,76 [0,58; 0,98]; 0,0335). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos des Versterbens um 24%. Im Palbociclib+Fulvestrant-Arm der Studie sind 58,5% der Patientinnen verstorben, im Vergleichsarm 65,9% der Patientinnen. Die unstratifizierte Analyse bestätigt die Ergebnisse. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane OS beträgt unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant 34,8 Monate, im Vergleichsarm 27,1 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des OS um 7,7 Monate.

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, die geschätzten medianen Überlebenszeiten sind gleich.

In der Gesamtpopulation der Studie PALOMA-3 zeigt der positive Behandlungseffekt in der stratifizierten Analyse numerische Vorteile, jedoch keine statistische Signifikanz. Es ist eine deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 6,9 Monate zu beobachten.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS):

Im Endpunkt PFS zeigen sich in der Studie PALOMA-3 (Datenschnitt 05.12.2014) statistisch signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant, sowohl in der Population der postmenopausalen Patientinnen (HR [95% KI]; p-Wert: 0,41 [0,30; 0,56]; <0,0001) als auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,44 [0,23; 0,85]; 0,0123).

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigt in beiden Populationen statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Bei postmenopausalen Patientinnen liegt das HR [95%-KI] in der stratifizierten Analyse bei 0,71 [0,56; 0,89], der p-Wert ist 0,0030. Für prä-/perimenopausale Patientinnen ist das Ergebnis vergleichbar (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,50 [0,32; 0,79]; 0,0022).

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik anhand PRO:

Die Symptomatik der Patientinnen wurde mittels der visuellen Analogskala der European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D VAS) sowie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Fragebögen Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Breast 23 (QLQ-BR23) erhoben.

Die Analysen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS und des EORTC QLQ-BR23 zeigen keine statistisch signifikanten, fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weist in der Population der postmenopausalen Patientinnen bei Betrachtung des HR für das Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant auf (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,63 [0,48; 0,84]; 0,0015). Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich ebenfalls ein numerischer Vorteil gleicher Größe, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,58 [0,32; 1,05]; 0,0851).

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen in keiner der Skalen signifikante Unterschiede, jedoch auch auf Basis des aktuellen Datenschnitts

weiterhin insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen bei der Skala Emotionale Funktion deutliche numerische Vorteile der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant.

Die Resultate des brustkrebspezifischen Fragenmoduls EORTC QLQ-BR23 zeigen für keine der beiden Populationen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse (UE):

Kategorie UE, Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE):

Sowohl bei post- als auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen traten in beiden Studienarmen bei etwa 20% der Patientinnen SUE auf. In den Ereigniszeitanalysen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Betrachtung der häufigen SUE nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Kategorie UE, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Therapieabbrüche aufgrund UE traten insgesamt wenige ($\leq 7\%$) auf. Unabhängig von der Operationalisierung des Therapieabbruchs (Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo und Fulvestrant, Abbruch von Palbociclib/Placebo, Abbruch von Fulvestrant) zeigen sich in den Ereigniszeitanalysen in keiner der beiden Populationen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Betrachtung der häufigen UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich bei prä-/perimenopausalen Patientinnen weder auf SOC- noch auf PT-Ebene statistisch signifikante Behandlungseffekte bei insgesamt geringen Fallzahlen. Bei postmenopausalen Patientinnen traten weder auf SOC- noch auf PT-Ebene Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme auf.

Kategorie UE, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 :

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten in beiden betrachteten Populationen häufiger im Behandlungsarm mit Palbociclib auf. Hier zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]; p-Wert: postmenopausale Patientinnen 4,54 [3,22; 6,41]; $<0,0001$; prä-/perimenopausale Patientinnen 5,90 [2,91; 11,95]; $<0,0001$).

Kategorie UE, Endpunkt Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT:

Bei detaillierter Betrachtung der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich sowohl auf SOC- als auch auf PT-Ebene statistisch signifikante und fazitrelevante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie in der SOC Untersuchungen. In keiner der zahlreichen weiteren SOC oder PT bestehen statistisch signifikante oder fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Häufige UE jeglichen CTCAE-Grades nach SOC und PT

Bei detaillierter Betrachtung der häufigen UE aller Grade nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 20\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich signifikante und fazitrelevante Effekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib in folgenden SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Untersuchungen. Auf PT-Ebene zeigen sich signifikante und fazitrelevante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib bei den Laborparametern Anämie (nur bei postmenopausalen Patientinnen), Leukopenie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt und Neutrophilenzahl erniedrigt. In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib bei postmenopausalen Patientinnen, der allerdings nicht fazitrelevant ist. In keiner der zahlreichen weiteren SOC oder PT bestehen fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE von besonderem Interesse:

Bei den in der Studie PALOMA-3 präspezifizierten UE von besonderem Interesse zeigen sich in keiner der beiden betrachteten Populationen statistisch signifikante Behandlungseffekte.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Brustkrebs ist mit jährlich rund 72.000 Neuerkrankungen (Prognose 2018) die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland (1). Durch Erfolge in der adjuvanten Behandlung konnte die Überlebenszeit von Patientinnen mit Mammakarzinom zwar verlängert und die Rate an Metastasierungen gesenkt werden (2). Damit verbunden fand allerdings über die Zeit eine negative Selektion von Patientencharakteristika statt, d. h., dass die Patientinnen, die unter den verbesserten Therapiebedingungen noch Metastasen ausbilden, überwiegend diejenigen sind, die bereits zur Erstdiagnose das ungünstigere Risikoprofil aufwiesen (3). So hat sich trotz verbesserter Behandlungsoptionen die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im metastasierten Stadium in den letzten 20 bis 30 Jahren nicht verbessert (4, 5). Momentan liegt demnach der höchste Bedarf für verbesserte Therapieoptionen des Mammakarzinoms in der metastasierten Situation (3).

Nach aktuellem Stand gilt die endokrine Therapie international als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit („Goldstandard“) bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs. Ein Nachteil der endokrinen Therapien ist jedoch das häufige Auftreten von primären und sekundären Resistenzen bei bis zu 50% der Patientinnen (6-12).

Die Behandlungsziele in der metastasierten Situation sind rein palliativ und liegen neben einer Verlängerung der Überlebenszeit in der langfristigen Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität und einer maximalen Symptomkontrolle (13-15). Palbociclib wurde

entwickelt, um den hohen medizinischen Bedarf in der Population der HR-positiven Patientinnen dahingehend zu decken, in Kombination zur endokrinen Therapie Resistenzen zu verzögern und langfristige Remissionen unter Erhaltung der Lebensqualität zu erreichen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant werden die Ergebnisse der direkt vergleichenden RCT PALOMA-3 herangezogen.

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Das OS gilt als „Goldstandard“, wenn es um die Demonstration eines klinischen Nutzens geht (16, 17). Mit der Erhebung des OS als Studienendpunkt können sich allerdings Probleme methodischer Art ergeben: Überlebenszeitanalysen benötigen in der Regel eine vergleichsweise große Stichprobengröße und unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten (17-19). Die European Medicines Agency (EMA) stellt in ihrer Leitlinie zu Untersuchungen von Tumorthérapien fest, dass es Situationen geben kann, in denen weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das OS die Feststellung von relevanten Effekten auf das OS entscheidend behindern können (20). Solche methodischen Probleme stellen auch im vorliegenden Anwendungsgebiet eine große Herausforderung für den Beleg einer Überlegenheit von Palbociclib+Fulvestrant anhand des OS dar und wurden bereits im Rahmen der Erstbewertung ausführlich diskutiert.

Trotz dieser methodischen Herausforderungen zeigt sich bei der finalen Analyse des OS nun ein - zuvor bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in diesem Ausmaß noch nie nachgewiesener - signifikanter Vorteil für die Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit Palbociclib+Fulvestrant.

Herauszustellen ist insbesondere die statistisch signifikante Verlängerung des OS um 7,7 Monate bei postmenopausalen Patientinnen und der numerische Vorteil von 6,9 Monaten in der Gesamtpopulation. Die Prognose des metastasierten Brustkrebses ist im Vergleich zu frühen Stadien schlecht. Das mediane Überleben nach initialer Diagnose liegt in Abhängigkeit von der Art der Metastasierung und der Tumorbilogie zwischen 20 und 28 Monaten insgesamt (4, 21). Vor diesem Hintergrund stellt eine Verlängerung um 7,7 Monate für die Patientinnen eine deutliche Verbesserung der Prognose dar.

Der demonstrierte **Vorteil im OS** für Palbociclib+Fulvestrant in der Behandlung von **postmenopausalen Patientinnen** ist gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, zu betrachten. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bei **prä-/perimenopausalen Patientinnen** ist in der Kategorie Mortalität ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS:

Die Beurteilung des Ansprechens mittels bildgebender Verfahren stellt eine robuste Methode dar, insbesondere, wenn sie in Verbindung mit einem Review durch unabhängige verblindete Expertinnen und Experten erfolgt.

Das PFS ist als Parameter des Tumoransprechens dabei nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Es bildet die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen für Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar und wurden daher auch für das vorliegende Dossier im Rahmen des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie dargestellt.

Der Nachweis eines Progresses hat darüber hinaus Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und ihre Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein, vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2.

Der Zusammenhang eines verlängerten PFS mit Faktoren wie (Tumor-) Symptomatik und Lebensqualität wird durch die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten in der Studie PALOMA-3 bekräftigt. Es ergab sich bei der Symptomskala Schmerz ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen, der sich – wenn auch nicht signifikant – auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt. Bei der Auswertung der Lebensqualitätsskalen der eingesetzten patientenberichteten Fragebögen ergab sich überwiegend eine numerische Überlegenheit von Palbociclib+Fulvestrant (siehe nachfolgend die Diskussion zu den genannten Endpunktkategorien).

Vor diesem Hintergrund ist der demonstrierte Vorteil im PFS für Palbociclib+Fulvestrant in der Behandlung von **postmenopausalen Patientinnen** gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, bestehend in einer erheblichen Verlängerung der Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, zu betrachten. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Auch in der Population der **prä-/perimenopausalen Patientinnen** ergibt sich für den Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintritt. Im Vergleich zur Erstbewertung wurde bei der Operationalisierung die Mortalität berücksichtigt, um Unsicherheiten bei der Beurteilung dieses Endpunkts durch den Gemeinsamen

Bundesausschuss (G-BA) zu beheben. Im Vergleich zur Erstbewertung hat sich die Anzahl der beobachteten Ereignisse in beiden Studienarmen deutlich erhöht. Nach wie vor zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant.

Die in diesen Fällen zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika haben gemein, dass sie aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität starke, auch spürbare Nebenwirkungen verursachen, welche im Vergleich zu endokriner Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen haben (22), vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2. Die Nebenwirkungen von Chemotherapien sind häufig von residualer oder kumulativer Natur und können weitere Behandlungsmöglichkeiten durch Chemotherapien ausschließen. Negativ hervorzuheben sind in diesem Kontext bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem die ausgeprägten hämatologischen Toxizitäten, kompletter Haarverlust, schmerzhafte Stomatitis sowie irreversible Kardio- sowie Neurotoxizitäten (23-25). Die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie ist die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (26). Auch bei Befragung von Überlebenden einer Brustkrebserkrankung wird die Chemotherapie bei der Frage nach der schlimmsten Erfahrung während der Behandlung sogar häufiger genannt als die eigentliche Krebsdiagnose (27). In der Praxis werden gegenwärtig verschiedene Strategien unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern (28).

Eine Reduktion des Risikos, eine Chemotherapie in der Folgetherapie beginnen zu müssen, um ca. 30% bei postmenopausalen Patientinnen und ca. 50% bei prä-/perimenopausalen Patientinnen stellt eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von chemotherapiebedingten körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist dadurch in hohem Maße patientenrelevant.

Vor diesem Hintergrund sind die Resultate zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei der Behandlung von **postmenopausalen Patientinnen** gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu betrachten. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Auch in der Population der **prä-/perimenopausalen Patientinnen** ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik anhand PRO:

Der Fokus bei der Therapie der Patientin mit einem fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom ist die so lange wie möglich aufrecht zu erhaltende Krankheitskontrolle bei gleichzeitiger palliativer Behandlung der begleitenden Symptome, welche die Patientinnen

physisch und psychisch in ihrer Funktion und Lebensqualität beeinträchtigen (29). Insbesondere die An-/Abwesenheit bzw. das Ausmaß von Schmerzen hat einen erheblichen Einfluss auf das physische sowie das mentale Wohlergehen der Patienten und zählt gleichzeitig zu den häufigsten Symptomen (29, 30). In einer Studie wurden 1.721 onkologische Patientinnen und Patienten befragt, welches die häufigsten psychologischen Belastungen in ihrer Situation sind (31). Die Furcht vor Schmerzen gehörte zu den zehn am häufigsten genannten Belastungen.

Zudem kann die Schmerzsymptomatik im Fall des fortgeschrittenen Brustkrebses zumindest in individuellen Fällen als schwerwiegend eingestuft werden; allerdings wäre eine Verallgemeinerung dieser Einschätzung auf die gesamte Zielpopulation zu pauschal. Eine Betrachtung des Schmerzmittelgebrauchs innerhalb der Studie PALOMA-3 zeigt, dass das Ergebnis zur Schmerzsymptomatik nicht durch erhöhte Schmerzmittelgabe in einem der beiden Studienarme beeinflusst wurde (32). Für den Faktor Schmerz lässt sich aus den berichteten Resultaten somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT für postmenopausale Patientinnen ableiten. Dieser Vorteil wird auch durch die Analysen der UE jeglichen Grades nach SOC und PT nochmals bekräftigt. Demnach ist in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in der Population der postmenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt – ein medianes späteres Eintreten der zugrundeliegenden UE um 4 Monate – zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten, der sich – wenn auch weniger ausgeprägt und von keiner statistischen Signifikanz – auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt.

Für den Endpunkt Symptomatik anhand PRO kann, bezogen auf die Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen, zusammenfassend somit gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, bestehend in einer Verringerung nicht schwerwiegender Symptome festgestellt werden. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für **postmenopausale Patientinnen**.

In der Population der **prä-/perimenopausalen Patientinnen** lässt sich für den Endpunkt Symptomatik anhand PRO **kein Zusatznutzen** belegen.

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die möglichst lange Erhaltung einer hohen Lebensqualität zählt beim HER2-negativen, endokrin vorbehandelten fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). In den beiden Fragebögen, die in der doppelblinden Studie PALOMA-3 verwendet wurden, gab es keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. Die überwiegende Mehrheit der Resultate der krankheitsspezifischen Instrumente fiel numerisch zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant aus. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass dies nicht dem gängigen Bild entspricht, das hinsichtlich des Einflusses einer systemischen Kombinationstherapie (vgl. auch die Diskussion zu den

Nutzen-/Schadensaspekten im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse) auf die Lebensqualität der Behandelten erwartet werden könnte. Aus dem Studienreport der PALOMA-3 ergibt sich, dass dieses positive Gesamtbild nicht durch einen erhöhten Einsatz von Begleitmedikation (z. B. Schmerzmittel oder Psychopharmaka) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm verzerrt wird. Die beobachteten Nachteile der Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant bei unerwünschten Ereignissen schlagen sich offensichtlich nicht in einer Verringerung der Lebensqualität der Patientinnen nieder, bzw. werden in Bezug auf die Lebensqualität durch den Nutzen aufgewogen.

Die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant ermöglicht es, eine gute Lebensqualität der Patientinnen in der vorliegenden Therapiesituation zu bewahren (33). Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz kann aus den Resultaten zur Lebensqualität kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse (UE):

Kategorie UE, Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE):

SUE traten unabhängig vom Menopausenstatus in beiden Behandlungsarmen bei etwa 20% der Patientinnen auf. In den Ereigniszeitanalysen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, ein Zusatznutzen ist hinsichtlich dieses Endpunkts somit nicht belegt. Positiv hervorzuheben ist jedoch, dass trotz der längeren Beobachtungszeit unter der Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant nur bei einer vergleichbaren Anzahl Patientinnen SUE auftraten.

Kategorie UE, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Therapieabbrüche aufgrund UE traten in der Studie PALOMA-3 bei post- und prä-/perimenopausalen Patientinnen wenige ($\leq 7\%$) auf. In den Ereigniszeitanalysen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, ein Zusatznutzen ist hinsichtlich dieses Endpunkts somit nicht belegt. Positiv hervorzuheben ist hierbei, dass trotz des häufigeren Auftretens von UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 im Palbociclib+Fulvestrant-Arm, in Bezug auf Therapieabbrüche kein Unterschied in den Behandlungsarmen zu beobachten ist.

Kategorie UE, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Fulvestrant im Vergleich zur zVT.

Kategorie UE, Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Die häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 betreffen vor allem nicht unmittelbar wahrnehmbare Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Veränderungen von Laborparametern werden in der Regel für den Patienten erst dann relevant, wenn sie durch den Arzt als behandlungsbedürftig eingestuft werden. So ist eine Neutropenie in der Regel erst für den Patienten relevant, wenn sie sich zur febrilen Neutropenie entwickelt und Maßnahmen, wie eine Hospitalisierung erforderlich werden. Als

Ursache für die beobachteten Ergebnisse bei den Blutwerten ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Myelosuppression zu vermuten. Es konnte allerdings bereits gezeigt werden, dass die durch Palbociclib verursachte Myelosuppression reversibel ist und sich damit mechanistisch eindeutig vom durch Chemotherapien verursachten irreversiblen, apoptotischen Zelltod unterscheidet (34, 35). Unter chemotherapeutischer Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom wird – abhängig von der eingesetzten Substanz – die Häufigkeit febriler Neutropenien zwischen ca. 23% und 98% angegeben. Dabei haben insbesondere Patientinnen mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung ein erhöhtes Risiko unter chemotherapeutischer Behandlung eine febrile Neutropenie zu entwickeln (36). Im Gegensatz dazu lag die Rate febriler Neutropenien unter Palbociclib+Fulvestrant in der Studie PALOMA-3 bei nur 0,9%. Die Knochenmarkszellen regenerieren rasch nach Absetzen bzw. Unterbrechung der Palbociclib-Gabe (35). Entsprechend ließen sich die während der Studie PALOMA-3 im Zusammenhang mit der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant aufgetretenen Bluttoxizitäten (in der großen Mehrzahl Neutropenien) überwiegend durch Dosisverzögerungen/-unterbrechungen oder –anpassungen schnell auflösen (37). In der Regel sind die meisten das Blutsystem betreffenden UE, die bei der Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren typischerweise häufig auftreten, mit Dosisanpassungen oder supportiven Therapien adäquat zu behandeln (38).

Eine klinische Relevanz der bei den Blutwerten beobachteten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant und Placebo+Fulvestrant ist daher nicht ersichtlich.

Kategorie UE, Häufige UE jeglichen CTCAE-Grades nach SOC und PT

Bei detaillierter Betrachtung der häufigen UE aller Grade nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 20\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich signifikante und fazitrelevante Effekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib in folgenden SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Untersuchungen. Auf PT-Ebene zeigen sich signifikante und fazitrelevante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib bei den Laborparametern Anämie (nur bei postmenopausalen Patientinnen), Leukopenie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt und Neutrophilenzahl erniedrigt. Ursächlich für den signifikanten Behandlungsunterschied in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind in erster Linie UE mit dem CTCAE Grad 1; schwerwiegendere Fälle, wie sie hingegen unter Chemotherapie oftmals auftreten, traten äußerst selten auf. In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib bei postmenopausalen Patientinnen. In keiner der zahlreichen weiteren SOC oder PT bestehen fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine klinische Relevanz der bei den Blutwerten beobachteten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant und Placebo+Fulvestrant ist nicht ersichtlich.

Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie UE:

In den Endpunkten SUE und Therapieabbruch aufgrund UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das statistisch signifikante Resultat zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant im Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist zu sehr hohem Anteil auf die durch die Patientin in der Regel nicht wahrnehmbaren Labor-/Blutwerte zurückzuführen, die durch Dosisanpassungen überwiegend gut handhabbar sind. Das gut handhabbare Nebenwirkungsprofil wurde so auch durch die Zulassungsbehörden bestätigt (39).

In der Gesamtschau ergibt sich bei Betrachtung aller Endpunkte der Kategorie UE somit ein Bild, welches dem vieler in der Onkologie eingesetzter Wirkstoffe ähnelt – im Vergleich mit diesen allerdings positiv hervorsteht: Trotz der nachgewiesenen negativen Effekte gab es im Palbociclib+Fulvestrant-Arm nicht mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE gegenüber dem Vergleichsarm. Ein negativer Effekt auf die patientenberichtete Lebensqualität der Patientinnen wurde ebenfalls nicht beobachtet.

In der Summe ergibt sich somit für die unter der Kategorie UE zusammengefassten Endpunkte gemäß AM-NutzenV für beide Populationen ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil allerdings als sehr gut handhabbar und überdies auch **ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT**.

Die nachfolgende Tabelle 4-4 fasst alle Endpunkte, in denen statistisch signifikante und zugleich fazitrelevante Effekte beobachtet werden konnten, noch einmal in einer Übersicht zusammen.

Tabelle 4-4: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene

Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant	
		Postmenopausale Patientinnen	Prä-/perimenopausale Patientinnen
Mortalität	Gesamtüberleben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität	PFS	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Symptomatik (TTD): Schmerz	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen belegt

Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant	
		Postmenopausale Patientinnen	Prä-/perimenopausale Patientinnen
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome (Nebenwirkungen)	UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome (Nebenwirkungen)	UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome (Nebenwirkungen)	UE allen Grades nach SOC und PT	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Für die Bewertung des Gesamtbildes ist zu allererst der - zuvor bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in diesem Ausmaß noch nie nachgewiesene - signifikante Überlebensvorteil von 7,7 Monaten für postmenopausale Patientinnen unter der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant in der Studie PALOMA-3 hervorzuheben. Dies stellt in Anbetracht der bisher schlechten Prognose für Patientinnen mit endokrin vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs eine moderate Verlängerung des OS und somit einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. In der Gesamtpopulation ist ein Gewinn an Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Monaten zu beobachten, der allerdings nicht signifikant ist.

Zudem zeigen die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil der Kombination Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant sowohl für post- als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen. Hinzu kommt ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich des patientenberichteten Morbiditätskriteriums Schmerz bei postmenopausalen Patientinnen.

Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant bei den UE. Diese betreffen jedoch zum großen Teil nicht direkt durch die Patientin spürbare Blutwerte (v. a. Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie), die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt mit Hilfe des in der Fachinformation vorgesehenen Dosismanagements kontrollieren lassen. Das in der Studie angewendete Therapiemanagement wird auch in der Versorgungspraxis weitestgehend umgesetzt.

Hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Die Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant ermöglicht es somit, eine gute Lebensqualität der Patientinnen in der vorliegenden Therapiesituation zu bewahren (33).

Insgesamt ergibt sich für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, aus der Verlängerung des OS eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Zudem stellt die signifikante und klinisch relevante deutliche Verlängerung des PFS einen erheblichen Zusatznutzen für postmenopausale Patientinnen und einen beträchtlichen Zusatznutzen für prä-/perimenopausale Patientinnen dar. Darüber hinaus resultiert die statistisch signifikante und klinisch relevant verlängerte Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie in einem beträchtlichen Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant in beiden Populationen.

Die deutliche Verlängerung des OS sowie die Vorteile im Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und in der Schmerzsymptomatik begründen für sich allein für postmenopausale Patientinnen die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des PFS ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse somit für **postmenopausale Patientinnen** ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

Für **prä-/perimenopausale** Patientinnen ergibt sich auf Basis der Vorteile im Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und im PFS ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Palbociclib (IBRANCE®) als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Fulvestrant als endokrin-basierte Therapie bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten im Vergleich zur zVT Fulvestrant in Monotherapie zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs (Anwendungsgebiet B).

Patientenpopulation

Palbociclib ist in Deutschland zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

zugelassen (40).

Im vorliegenden Dossier wird die Patientenpopulation der Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, betrachtet (Anwendungsgebiet B). Das Anwendungsgebiet umfasst somit Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist.

Intervention

Die zu bewertende Intervention besteht aus einer oralen Gabe von 125 mg Palbociclib täglich für eine Dauer von drei Wochen mit anschließender einwöchiger Einnahmepause kombiniert mit 500 mg Fulvestrant intramuskulär alle 14 Tage für die ersten drei Injektionen, danach alle 28 Tage. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem Luteinisierendem Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone, LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist die alleinige Gabe von 500 mg Fulvestrant intramuskulär alle 14 Tage für die ersten drei Injektionen, danach alle 28 Tage. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Endpunkte

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens werden die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
 - Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE
 - Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

- Häufige SUE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
- Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
- Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
- Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
- UE von besonderem Interesse (AESI) gemäß Präspezifizierung im Studienprotokoll:
 - Febrile Neutropenie
 - Neutropenische Sepsis
 - Neutropenische Infektion
 - Erkrankungen der Linse (SMQ)
 - Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ)
 - Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ)

Studientypen

Es wird vorrangig nach RCT gesucht, da diese, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die nachfolgende Tabelle 4-5 fasst die Ein-/Ausschlusskriterien zusammen, die bei der Identifizierung von für die vorliegende Nutzenbewertung geeigneten Studien zum Einsatz gekommen sind. Die Auswahl wird folgendermaßen begründet:

Patientenpopulation

Palbociclib ist zugelassen für die Anwendung in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Anwendungsgebiet B). Das Anwendungsgebiet umfasst somit Patientinnen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist. Durch dieses Label wird die Patientenpopulation der zu identifizierenden Studien eindeutig definiert.

Intervention

Palbociclib ist zur zyklischen Anwendung (21 Tage lang jeweils einmal täglich 125 mg oral, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) in Kombination mit Fulvestrant (500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Monate nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg-Dosis gegeben wird) zugelassen. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Die Intervention in den zu identifizierenden Studien sollte mit diesen Spezifizierungen konform sein.

Vergleichstherapie

Hinsichtlich der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet B wurden durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 22.06.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-072) folgende Optionen festgelegt (41):

„[...]“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei Frauen, *die zuvor eine endokrine Therapie erhielten*, lautet:

B1) für *postmenopausale* Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

– Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,

oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

B2) für **prä- und perimenopausale** Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.“

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für das **gesamte Anwendungsgebiet B** eine Monotherapie mit Fulvestrant (bei prä- und perimenopausalen Patientinnen in Kombination mit einem Gonadotropin Releasing Hormon [GnRH]-Analogon) als zVT heran. Eine ausführliche Begründung für diese Wahl findet sich in Modul 3 B, Abschnitt 3.1.2, des vorliegenden Dossiers.

Kurz zusammengefasst: Die gemäß Zulassung offiziell bestehende Beschränkung des Einsatzes von Fulvestrant auf den Einsatz bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem *Antiöstrogen* erklärt sich in erster Linie aus der Datenlage, die zum Zeitpunkt der Erstzulassung von Fulvestrant (2004) in Europa Bestand hatte – erst in neuerer Zeit konnte die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit von Aromatase-Inhibitoren gegenüber Tamoxifen in klinischen Untersuchungen gezeigt werden (42, 43). Mittlerweile werden Aromatase-Inhibitoren zunehmend auch in der Erstlinie bzw. bereits in der (neo-)adjuvanten Indikation eingesetzt – in der adjuvanten Situation ggf. im Rahmen einer Sequenztherapie oder auch als alleinige adjuvante endokrine Therapie und in der metastasierten Situation generell als erste Therapielinie (42).

In der aktuellen S3-Leitlinie wird die Behandlung mit Fulvestrant insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatase-Inhibitor empfohlen (44). Fulvestrant entfaltet seine antiproliferative Wirkung auf Brustkrebs vor allem durch kompetitive antagonistische Bindung an den Östrogenrezeptor und eine damit verbundene Blockade der Östrogenvermittelten Signalwege, die für die Zellproliferation in Brustkrebs entscheidend sind (45-47). Selbst in postmenopausalen Frauen reichen die geringen Mengen an zirkulierenden Östrogenen, die aus der Aromatisierung von Androgenen stammen, aus, um die Proliferation von Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebstumoren zu stimulieren (46, 48). Die relative Bindungsaffinität von Fulvestrant an den Östrogenrezeptor beträgt 89% der Östradiol-Bindung, während die von Tamoxifen nur 2,5% erreicht (47, 49). Die Bindung von Fulvestrant an den Östrogenrezeptor verhindert dessen Translokation in den Nucleus (50) und führt darüber hinaus zu einer Destabilisation des Fulvestrant-Rezeptor-Komplexes und zu einer Downregulation der Östrogenrezeptor-Expression (51). Die antiproliferativen Eigenschaften von Fulvestrant wurden in zahlreichen in vitro Modellen von Östrogen-abhängigen Brustkrebs-Zelllinien (47, 52-55) nachgewiesen, darunter auch in Tamoxifen-resistenten Brustkrebszelllinien (56) sowie in in vivo Xenograft-Modellen (47, 57) und Zellkulturmodellen mit Aromatase-Inhibitor resistenten Zelllinien (58). Unabhängig von einer zuvor erfolgten Vorbehandlung kommt es unter Behandlung mit Fulvestrant somit zu einer weitgehenden Deaktivierung und Downregulation des Östrogenrezeptors (46, 59). Folglich zeigt sich kein Unterschied, ob zuvor mit Östrogenrezeptor-Antagonisten oder Aromatase-Inhibitoren vorbehandelt wurde. Beide haben denselben Effekt: In beiden Fällen wurde biologisch gesehen die Wirkung von Östrogen an einer Hormonrezeptor-positiven Tumorzelle ausgeschaltet. Beide Wirkstoffgruppen werden folglich auch bereits unter dem Sammelbegriff „Antiöstrogene“ zusammengefasst (60) Der Einsatz von Fulvestrant ist somit – unabhängig davon, ob die betroffenen Patientinnen in der vorherigen Therapie mit einem Östrogenrezeptor-Antagonisten oder einem Aromatase-Inhibitor behandelt wurden – wissenschaftlich fundiert und lässt sich auch mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen vereinbaren.

Sowohl die aktuelle S3-Leitlinie (44) als auch die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. sprechen sich allgemein für den Einsatz von Fulvestrant in Kombination mit GnRH-Analoga bei prämenopausalen Patientinnen aus (23). Die durch alle Behandlungsleitlinien vorgeschriebene Begleitmedikation mit GnRH-Analoga überführt die Patientinnen in eine induzierte Postmenopause.

Fulvestrant in Kombination mit GnRH-Analoga stellt somit aufgrund der Leitlinienempfehlungen für die Population der prämenopausalen Patientinnen eine adäquate endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes dar.

Endpunkte

Um für die Berücksichtigung bei der vorliegenden Nutzenbewertung in Frage zu kommen, müssen die zu identifizierenden Studien in Übereinstimmung mit § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (61) verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichten:

- Mortalität
- Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert)
- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet (61, 62). Soweit verfügbar werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung deshalb ausschließlich RCT zur Ermittlung des Zusatznutzens von Palbociclib herangezogen.

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der in die Nutzenbewertung einzuschließenden Studien vorgenommen.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist.	1	*	1
Intervention	Behandlung mit Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant in den jeweiligen zulassungskonformen Dosierungen	2	*	2

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Vergleichstherapie	<p>Bei postmenopausalen Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen oder Anastrozol oder • Fulvestrant, Letrozol oder Exemestan (jeweils nur nach Versagen einer Antiöstrogentherapie) oder • Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung; nachdem es zu einem Progress nach einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor gekommen ist) <p>Bei prä- und perimenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einem Progress gekommen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes 	3	*	3
Endpunkte	<p>Patientenrelevante Endpunkte in den Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	4	*	4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	5	*	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält.	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-, News- oder andere Sekundärpublikationen • Conference Abstracts ohne relevante zusätzliche Informationen und/oder ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen • Registereinträge ohne Ergebnisse. 	7
<p>*Alle Treffer, die mindestens ein Einschlusskriterium nicht erfüllen, werden ausgeschlossen: z. B. nicht E1 → A1 CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv/-negativ: Hormonrezeptor-positiv/-negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Literaturrecherche wurde gemäß den Vorgaben in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, wobei für jede der Datenbanken eine eigene individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Die einzelnen Suchen wurden jeweils auf der Plattform OVID SP (<http://ovidsp.ovid.com/>) umgesetzt. Um die Recherche möglichst sensitiv zu halten, wurden die verwendeten Suchbegriffe dabei so formuliert, dass lediglich eine Eingrenzung auf Brustkrebs im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sowie auf die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Palbociclib erfolgte. Weitere Einschränkungen (z. B. bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung oder der Sprache) wurden anhand der Suchstrategie nicht vorgenommen. Eine Einschränkung der Selektion auf die höchste verfügbare Evidenz erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE unter Verwendung des etablierten RCT-Filters nach Wong et al. 2006 (63). In der Cochrane-Datenbank erfolgte die gezielte Suche nach RCT durch Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 zusammengefasst. Die vollständigen Suchstrategien sind samt Trefferzahlen in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt wurden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen,

abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register, EU-CTR), PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der World Health Organization [WHO]) durchgeführt.

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Auch eine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps fand nicht statt.

Die einzelnen Suchstrategien für jede Studienregisterabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die mittels der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Recherchen erhaltenen Treffer wurden zunächst anhand von Titel/Abstract bzw. Registereintrag von zwei Personen unabhängig voneinander auf Grundlage der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext auf die gleiche Weise anhand der prädefinierten Kriterien erneut bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden reviewenden Personen wurden diskutiert und im Konsens bzw. unter Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zVT wird eine direkt vergleichende RCT dargestellt. Die Bewertung der

Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossievorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für die Studie werden entsprechend der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion ist der Studienbericht. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der Studienbericht herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Es wird gemäß Dossievorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

In der relevanten Studie werden die Patientinnen (Gesamtpopulation sowie für die beiden relevanten Teilpopulationen getrennt nach Menopausenstatus [postmenopausal, prä-/perimenopausal]) anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter (Mittelwert, Standardabweichung)
- Geografische Region (Asien-Pazifik, Europa, Nordamerika)
- Ethnie (Weiß, Schwarz, Asiatisch, Andere, Keine Angabe)
- Gewicht (Mittelwert, Standardabweichung)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapien (ja, nein)
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)(0, 1)
- Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen (ja, nein)
- Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation (ja, nein)
- Therapielinie in der metastasierten Situation (Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie, spätere Therapie)

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens werden die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte für die beiden relevanten Populationen B1 (postmenopausale Patientinnen) und B2 (prä-/perimenopausale Patientinnen) betrachtet. Ergänzend werden Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie für den Endpunkt OS dargestellt. Alle weiteren Analysen sowie Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation befinden sich **aus Transparenzgründen zusätzlich** in Anhang 4-G. Die Diskussion und Begründung zur Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

- Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
 - Symptomatik anhand der EQ-5D VAS sowie der hierfür relevanten Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der hierfür relevanten Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE
 - Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad $\geq 3^4$
 - Häufige SUE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
 - Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
 - Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
 - Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
 - UE von besonderem Interesse (AESI) gemäß Präspezifizierung im Studienprotokoll:
 - Febrile Neutropenie
 - Neutropenische Sepsis
 - Neutropenische Infektion
 - Erkrankungen der Linse (SMQ)
 - Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ)
 - Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ)

⁴ Im Erstdossier wurden UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 betrachtet. Da die Betrachtung von UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 gängiger ist, wird diese im vorliegenden Dossier betrachtet.

Die Ergebnisse werden getrennt nach Behandlungsarm präsentiert. Für alle Endpunkte wird stets die Zahl der in die Analyse eingegangenen Patientinnen dargestellt und anhand von absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Die Dauer der Therapie war patientenindividuell verschieden. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, werden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des HR durchgeführt. Betrachtet werden im Rahmen der Ereigniszeitanalysen die folgenden Endpunkte:

- OS: Zeit bis Tod oder Zensierung
- PFS: Zeit bis Krankheitsprogression, Tod oder Zensierung
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Tod oder Zensierung
- Symptomatik: Zeit bis zu einer Verschlechterung um die Minimal Important Difference (MID) des jeweiligen Patientenfragebogens oder Zensierung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zu einer Verschlechterung um die MID des jeweiligen Patientenfragebogens oder Zensierung
- UE: Zeit bis zu einem UE oder Zensierung

Für die primären Analysen werden gemäß Präspezifizierung im statistischen Analyseplan (SAP) (64) stratifizierte Modelle verwendet, Subgruppenanalysen basieren auf unstratifizierten Modellen. Falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet worden ist und daher das HR nicht berechnet werden kann, wird das relative Risiko (RR) mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) berechnet (gemäß der Methodik beschrieben im Cochrane-Handbuch (65)). Aufgrund der Unsicherheit, mit der Ereigniszeitanalysen bei Auftreten nur weniger Ereignisse behaftet sind (66, 67), wird ein HR darüber hinaus nur dann berechnet, wenn in einem der Behandlungsarme mindestens 5 Ereignisse aufgetreten sind. Sind in keinem der Behandlungsarme 5 Ereignisse eingetreten, so wird das RR (ggf. mit Nullzellenkorrektur) berechnet. Bei Subgruppenanalysen werden – soweit berechenbar – Ereigniszeitanalysen verwendet, bei wenigen Ereignissen wird die bestehende Unsicherheit bei Verwendung des HR diskutiert.

Die Darstellung und Diskussion aller Endpunkte sowie die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Datenschnitts. Für das PFS werden wie in der Ersteinreichung die Ergebnisse der finalen Analyse basierend auf dem Datenschnitt vom 05.12.2014 präsentiert. Nach Inkrafttreten des 3. Amendments zum Studienprotokoll im Oktober 2015, ab dem die systematische und kontrollierte Bewertung des PFS nicht länger vorgesehen war, ist aufgrund des daraus resultierenden Verzerrungspotenzials eine Aktualisierung dieses Endpunkts nicht adäquat, weswegen er nicht Bestandteil des aktuellen Datenschnitts war. Zur Ableitung des Zusatznutzens für das PFS wird der Datenschnitt vom 05.12.2014 herangezogen, da dieser die finalen Analyse des primären Endpunkts PFS in der

Studie darstellt. Für alle weiteren Endpunkte wird der Datenschnitt der finalen OS-Analyse vom 13.04.2018 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Im Folgenden wird für jeden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkt beschrieben, weshalb dieser aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers als patientenrelevant einzustufen ist.

Gesamtüberleben (OS)

Das OS, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache, gilt, wenn es um die Demonstration eines klinischen Nutzens geht, als „Goldstandard“ (16, 17). Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht durch die Interpretation eines Endpunkterhebers subjektiv beeinflussbar. Das OS zählt somit zu den harten Endpunkten und kann aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant angesehen werden. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel ein herausragendes Therapieziel dar (62).

Mit der Erhebung des OS als Studienendpunkt können sich allerdings Probleme methodischer Art ergeben: Überlebenszeitanalysen benötigen in der Regel eine vergleichsweise große Stichprobengröße und unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten (17-19). Die EMA stellt in ihrer Leitlinie zu Untersuchungen von Tumortherapien fest, dass es Situationen geben kann, in denen weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das OS die Feststellung von relevanten Effekten auf das OS entscheidend behindern können (20).

Nichtsdestotrotz empfehlen sowohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als auch die Zulassungsbehörde der USA (Food and Drug Administration, FDA) die Erhebung des OS als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (68-70).

Die Relevanz des Endpunkts für Patienten ist unmittelbar ersichtlich und auch im Rahmen der Nutzenbewertung von besonderer Bedeutung.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS, definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, ist in der heutigen Zeit in Zulassungsstudien onkologischer Wirkstoffe für den Einsatz im fortgeschrittenen Setting in zunehmendem Maße ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt (71). Studien im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebses bilden hier keine Ausnahme (72).

Die Erfassung des Progresses erfolgt üblicherweise mittels bildgebender (radiologischer) Verfahren; die Beurteilung anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (v1.1)-Kriterien (71), ist also nicht immer durch den Patienten selbst spür- oder erfahrbar. Dieser Umstand macht das PFS zu einem Beispiel dafür, warum der Aspekt der Patientenrelevanz nicht alleine an der direkten Wahrnehm- oder Erfahrbarkeit eines Endpunkts für die betroffenen Patienten festgemacht werden darf:

Als Parameter des Tumoransprechens (der Tumor wächst nicht mehr oder bildet sich zurück) ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt zum anderen Aufschluss über das Anhalten von Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Einfluss auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patienten unmittelbar.

Insbesondere bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs, die in vielen Fällen über lange Zeit relativ symptomfrei und indolent verläuft und bei der die Überlebenszeit der Betroffenen auch nach einem Rezidiv im Vergleich mit anderen Tumorentitäten noch sehr lang sein kann, lässt sich die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts gerade aufgrund der Erhebung mittels bildgebender Verfahren gut erkennen. Die standardisierten und gut etablierten bildgebenden diagnostischen Methoden ermöglichen die frühestmögliche Erkennung eines Rezidivs im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, in dem dieses in der Regel noch nicht klinisch symptomatisch auffällig geworden ist. Denn da es keine „klassische“ Leitsymptomatik gibt, anhand derer ein Progress beim Brustkrebs festgestellt werden könnte, ist es in der Praxis umso wichtiger alle Möglichkeiten zur Früherkennung zu nutzen, um auf Veränderungen möglichst rechtzeitig mit einer Anpassung oder Änderung der Therapiemaßnahmen reagieren zu können. Ein Progress der Erkrankung führt ohne folgende Intervention zu einer weiteren tumorassoziierten Symptomatik, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Eine Zunahme der Lungenmetastasen kann zu Dyspnoe führen, eine Zunahme der Lebermetastasen zu Oberbauchbeschwerden oder einem Ausfall der Leberfunktion und eine Zunahme der Knochenmetastasierung zu pathologischen Frakturen mit Schmerzen und/oder Immobilisation (15). Der Einsatz einer apparativen Überwachung des Krankheitsprogresses ermöglicht den Patientinnen somit die optimale Chance auf eine bestmögliche weitere Behandlung zur Vermeidung dieser Symptomatik. Der Vorteil, der sich durch diese Vorgehensweise für die Patientinnen ergibt, ist somit sowohl aus klinischer als auch aus individueller Sicht hochrelevant.

Des Weiteren hat der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und ihre Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in der Bildgebung oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens ist für Patientinnen der wichtigste Grund, um überhaupt einer Systemtherapie zuzustimmen. So

untersuchte eine Studie mit Interviews mit Brustkrebspatientinnen in der Erst- und Zweitlinie die Faktoren, welche zu einer Akzeptanz einer Chemotherapie führten (73). Die Tumorkontrolle war mit 45% der häufigste Grund – dieses noch vor der Aufrechterhaltung der Hoffnung mit 28%.

Die Angst vor einem Progress und den direkten wie indirekten Folgen (Therapieumstellung) stellt ebenfalls eine erhebliche Belastung dar, die sich über die mentalen Komponenten direkt auf die Lebensqualität insgesamt auswirkt (74). Diese Belastung kann durch einen möglichst lange bestehenden Befund der Progressfreiheit abgemildert werden. Entsprechend konnte in einer retrospektiven Untersuchung an Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs ein direkter Zusammenhang zwischen einer Progression und klinisch relevanten Symptomen und somit auch den Ergebnissen patientenberichteter Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als sehr wahrscheinlich gezeigt werden (75).

PFS wird als kombinierter Endpunkt aus Morbiditätsereignissen (Progression) und Mortalität schneller erreicht als OS und kann zudem nicht durch die Effekte von Folgetherapien beeinflusst werden (76). Darüber hinaus erkennt die EMA eine Verlängerung des PFS als klinisch relevant per se an, und das auch bei gleichzeitiger Abwesenheit einer dokumentierten Verbesserung des OS (77). Um aussagekräftige Resultate zum Studienabschluss zu erhalten, wird PFS heute in einem Großteil der klinischen Zulassungsstudien als primärer Endpunkt in Kombination mit OS als sekundärem Endpunkt erhoben und sowohl von der EMA als auch im Rahmen der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale in dieser Form anerkannt (78).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Trotz anderslautender Empfehlungen aller aktuellen Behandlungsleitlinien (23, 44, 79, 80) wird in der gegenwärtigen Versorgungsrealität in Europa wie auch in den Vereinigten Staaten noch ein erheblicher Anteil der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in der Erst- oder Folgelinienbehandlung mit zytostatischer Chemotherapie behandelt (28). Die dabei zum Einsatz kommenden Wirkstoffe sind bekannt für ihre ausgeprägte Toxizität und die dadurch verursachten Nebenwirkungen, die im Vergleich zur endokrinen Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen haben. Hierbei sind bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem die hämatologischen Toxizitäten, Stomatitis, Kardio- sowie Neurotoxizität negativ hervorzuheben (23, 24, 81).

In einer Studie von Gupta et al. wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) im Versorgungsalltag erhoben (22). Darüber hinaus wurde die Behandlungszufriedenheit auf Basis des Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ) gemessen und anhand dessen die Hormon- und Chemotherapie verglichen. In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichteten die Patientinnen unter einer Hormontherapie im Vergleich zu den Patientinnen unter Chemotherapie signifikant höhere

Werte des FACT-B sowie signifikant höhere Punktzahlen für die Mehrheit der Subskalen. Auch alle drei Subskalen des CTSQ-Fragebogens ergaben ein signifikant besseres Ergebnis zugunsten der Hormontherapie. Unter Hormontherapie wurden insgesamt auch weniger behandlungsbezogene Nebenwirkungen berichtet. Lediglich Hitzewallungen traten während der Hormontherapie häufiger auf als bei den Patientinnen mit einer Chemotherapie.

Weitere Untersuchungen zeigen, dass der Einsatz von Chemotherapie vor allem in der palliativen Phase gegen Ende des Lebens bestenfalls nutzlos ist, bei Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand (ECOG-PS 1) sogar schädlich sein kann (82). Dementsprechend ist die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (26). Auch bei einer retrospektiven Befragung von Überlebenden einer Brustkrebserkrankung lag die eigentliche Chemotherapie bei der Frage nach der schlimmsten Erfahrung während der Behandlung prozentual an zweiter Stelle – direkt nach der psychischen Belastung (welche wiederum zu einem beträchtlichen Teil durch die Angst vor einer Chemotherapie begründet war) und noch vor der eigentlichen Krebsdiagnose (27).

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie steht inhaltlich in engem Bezug zum primären Studienendpunkt PFS. Anders als bei diesem wird die Länge der jeweils gemessenen Zeitspanne von der Randomisierung nicht durch den Progressbefund definiert, sondern direkt durch den Zeitpunkt, an dem die erste nachfolgende Chemotherapie begonnen hat – und damit genau diejenige Konsequenz eines Progresses, die die drastischsten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen hat. In der Praxis werden gegenwärtig verschiedene Strategien unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern (28). Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist vor diesem Hintergrund unmittelbar ersichtlich. Auch der G-BA stellt klar, dass der Beginn einer Folgetherapie von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist und stuft diesen Endpunkt aus diesem Grunde als patientenrelevant ein (83). Im Rahmen der Nutzenbewertung ist der Endpunkt darüber hinaus, wie das PFS, als *schwerwiegendes* Morbiditätskriterium einzustufen.

Symptomatik anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D sowie anhand der relevanten Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Die Symptomatik kann daher teilweise der Endpunktkategorie „Morbidität“ (falls durch die Erkrankung verursacht), teilweise aber auch der Endpunktkategorie „Sicherheit“ (falls durch die Therapie verursacht) zugeordnet werden. Während die exakte Kategorisierung in manchen Fällen nicht eindeutig möglich ist, besteht jedoch kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt. In der dem vorliegenden Dossier zugrunde liegenden Studie PALOMA-3 wurde die Symptomatik anhand der VAS des generischen Patientenfragebogens EQ-5D sowie anhand der Symptomskalen der zur

Erfassung der Lebensqualität eingesetzten Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 dokumentiert. Der Einfachheit halber wird die patientenberichtete Symptomatik im Dossier unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt.

Angaben zur Validität der verwendeten Fragebögen (inklusive des EQ-5D) finden sich zusammengefasst nach dem nächsten Endpunkt, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der relevanten Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen (44). Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß AM-NutzenV als auch nach Ansicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (61, 62).

Validität der zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten Fragebögen

Die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen erfolgte in der im vorliegenden Anwendungsgebiet B für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie PALOMA-3 mittels dreier Patientenfragebögen:

- EQ-5D
- EORTC QLQ-C30
- EORTC QLQ-BR23

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes generisches Instrument. Dieses besteht aus zwei Komponenten: zum einen aus dem eigentlichen Fragebogen, in dem Patienten fünf verschiedene Aspekte (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Ängste/Depressionen) ihres Gesundheitszustands bewerten und zum anderen aus einer visuellen Analogskala zur Selbstbewertung ihres allgemeinen aktuellen Gesundheitszustands (84). Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden, ist für zahlreiche Länder spezifisch validiert und zählt auf dem Gebiet der generischen Instrumente zu den weltweit am häufigsten angewendeten (85). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Resultate der EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustands der in der Studie PALOMA-3 behandelten Patientinnen herangezogen.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde durch die EORTC Quality of Life Group (QLG) speziell zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt (<http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>). Er bildet mit seinen 30 Fragen, in denen neben allgemeinen Gesundheitsaspekten auch generelle Symptome einer Krebserkrankung abgefragt werden, das Kernmodul des modularen EORTC-Fragebogensystems, das üblicherweise durch zusätzliche krankheits- und/oder behandlungsspezifische Fragebögen komplettiert wird. Auch wurden bereits frühzeitig umfangreiche Evaluierungen zur Interpretation durchgeführt, die eine Änderung von 10 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert für alle Skalen als klinisch relevant etablieren konnten (86).

Im Falle von Brustkrebs bildet der Fragebogen EORTC QLQ-BR23 mit 23 zusätzlichen Fragen das spezifische Modul. Beide Fragebögen gelten als durch zahlreiche Validierungsstudien sehr gut validierte Instrumente und zählen zusammen mit den entsprechenden Fragebögen der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Gruppe zu den am häufigsten eingesetzten und am weitesten entwickelten Instrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen (87). Eine Änderung um 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert als Schwellenwert für die klinische Relevanz ist analog zur Vorgehensweise beim EORTC QLQ-C30.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch zusätzlich belasten können. Dies kann unter Umständen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer therapiebedingten Morbidität und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (62). Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass auch im Falle dieses Endpunkts in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung relevant sind, die als patientenrelevant erachtet werden können, also für die Betroffenen direkt erfahrbar sind. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten auch immer differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet B zugrunde liegenden Studie PALOMA-3 erhobenen UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 15.1, kodiert. Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Gesamtrate Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

- Häufige SUE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
- Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
- Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
- Häufige UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm
- UE von besonderem Interesse (AESI) gemäß Präspezifizierung im Studienprotokoll:
 - Febrile Neutropenie
 - Neutropenische Sepsis
 - Neutropenische Infektion
 - Erkrankungen der Linse (SMQ)
 - Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ)
 - Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ)

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte OS, PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Endpunkte OS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden mittels HR analysiert. Stratifizierungsfaktoren sind die Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie und die Präsenz von viszerale Metastasen. Unstratifizierte Analysen werden zusätzlich als Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, werden Subgruppenanalysen für die beiden relevanten Populationen B1 (postmenopausale Patientinnen) und B2 (prä-/perimenopausale Patientinnen) durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geografische Region (Asien-Pazifik, Europa, Nordamerika)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapie (ja, nein)
- ECOG-PS (0, 1)
- Therapielinie in der metastasierten Situation (Erstlinientherapie, Zweit- und Folgelinientherapie)
- Ergänzend werden für die Gesamtpopulation der Studie PALOMA-3 ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese beinhalten neben den bereits genannten Merkmalen auch den Menopausenstatus (prä-/perimenopausal, postmenopausal). Die Ergebnisse hierfür sind in Anhang 4-G zu finden.

Wie vom G-BA und in der Methodik des IQWiG gefordert, werden mögliche Effektmodifikatoren über einen entsprechenden Interaktionsterm im Cox-Proportional-Hazards-Modell identifiziert. Ausschlaggebend ist jeweils der dazugehörige p-Wert. Liegt dieser unter 0,05 wird dies als Effektmodifikation gewertet. Es werden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal vorliegt.

Gemäß IQWiG-Methodik werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (62).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

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

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PALOMA-3 (A5481023, NCT01942135)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: September 2013 Finale Datenerhebung primärer Endpunkt: Dezember 2014 geplantes Studienende: Januar 2019	Palbociclib+ Fulvestrant (+Goserelin für prä- /perimenopausale Patientinnen) Placebo+ Fulvestrant (+Goserelin für prä- /perimenopausale Patientinnen)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht die eingereichten Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet und damit die in den Befristungsaufgaben geforderte Studie ein. Unter den Ergebnissen der Studienregisterrecherche wurde darüber hinaus keine relevante Studie identifiziert, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war (Stand vom 09.07.2018).

Tabelle 4-7: Übersicht der durchgeführten Datenschnitte der Studie PALOMA-3

Datenschnitt	Zweck des Datenschnitts
05. Dezember 2014	Datenschnitt für den Studienbericht bei Erreichen des primären Endpunkts
16. März 2015	Update für Zulassung bei der EMA
31. Juli 2015	90 Day Safety Update für Zulassung bei der FDA
23. Oktober 2015	Präspezifizierte Interimanalyse der OS-Daten ^a
26. Februar 2016	Unterstützende Analyse für die Erstellung des PALOMA-2-Studienberichts
31. August 2016	Unterstützende Analyse zum PALOMA-2 90 Day Safety Update für die FDA
13. April 2018	Finale OS-Analyse

a: Für OS lediglich Ereignisraten
EMA: European Medicines Agency; FDA: (US) Food and Drug Administration; OS: Gesamtüberleben

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

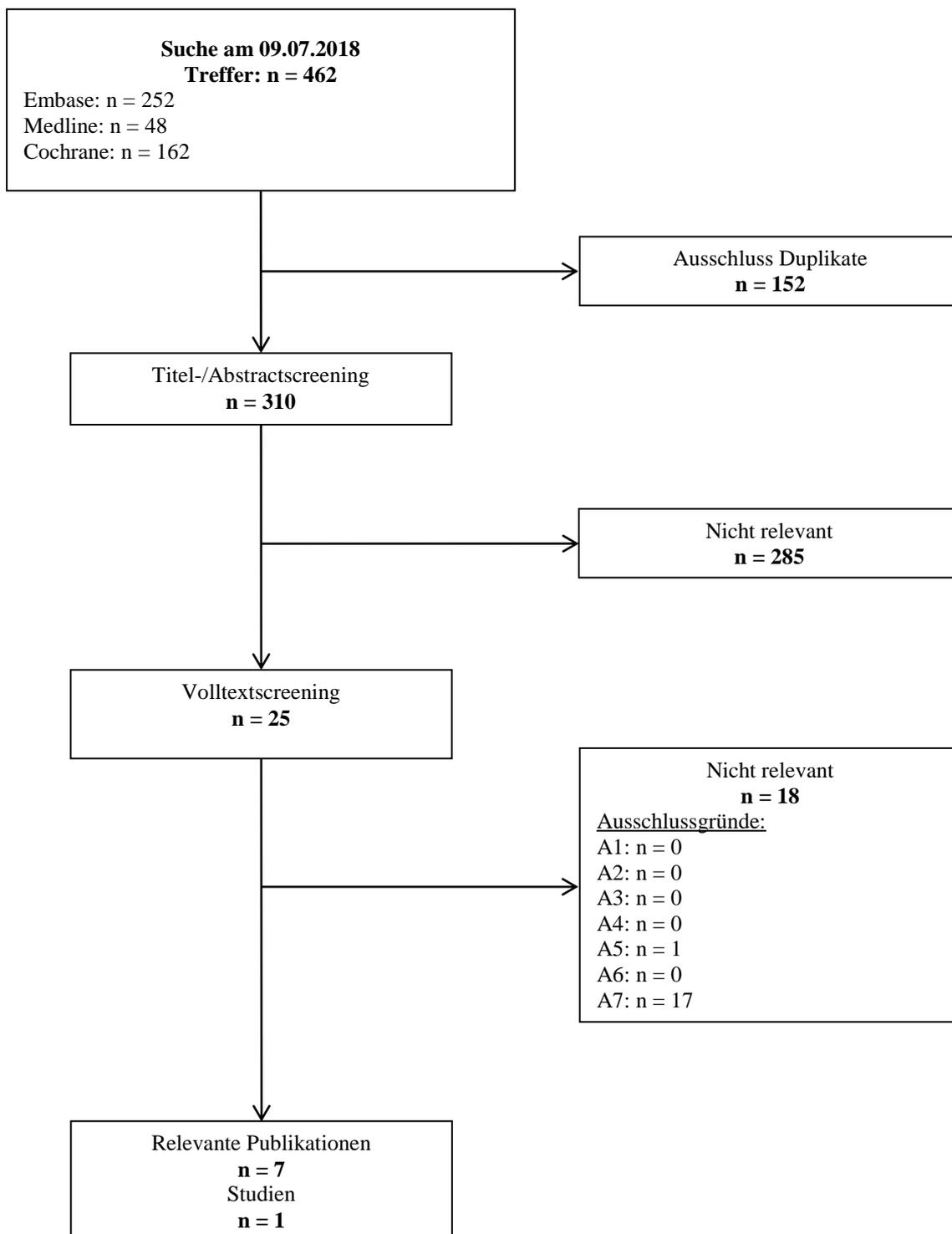


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib (Ausschlussgründe: siehe Tabelle 4-5).

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib wurde am 09.07.2018 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 310 Treffer wurden anhand Abstract/Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 25 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. 17 Publikationen wurden als Conference Abstract ohne relevante Mehrinformation gegenüber der jeweiligen Vollpublikation ausgeschlossen (Kriterium A7), eine weitere, da die darin erhobenen Daten als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden (Kriterium A5). Die übrigen sieben wurden als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich sämtlich um Publikationen zur Zulassungsstudie PALOMA-3.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PALOMA-3 (A5481023, NCT019421 35)	clinicaltrials.gov (88) EU-CTR (89) ICTRP (90) PharmNet.Bund (91)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 09.07.2018 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
PALOMA-3 (A5481023, NCT01942135)	ja	ja	nein	ja (92)	ja (88-91)	ja (33, 37, 93-97)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PALOMA-3	Multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie, doppelblind, parallel	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs mit Progression nach vorausgegangener endokriner Therapie	Palbociclib+ Fulvestrant (+Goserelin für prä-/perimenopausale Patientinnen) (n=347) Placebo+ Fulvestrant (+Goserelin für prä-/perimenopausale Patientinnen) (n=174)	Screening: bis zu 28 Tage Studienmedikation bis zu objektiver Krankheitsprogression, symptomatischer Verschlechterung, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung Nachbeobachtungsphase: alle 3 Monate in den ersten 9 Monaten nach der letzten Studienmedikation, danach alle 6 Monate	Start: September 2013 Studienende: Januar 2019 durchgeführt in 144 Zentren in 17 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) über Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) und Placebo hinsichtlich Verlängerung PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tumorkontrolle (einschließlich PFS, ORR, DR, CBR, OS) Sicherheit und Verträglichkeit Patientenberichtete Endpunkte (PRO)
<p>CBR: Clinical Benefit Response; DR: Ansprechdauer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; ORR: Objektives Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: United States of America</p>						

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Behandlungscharakteristika
PALOMA-3	<u>28-Tage-Zyklen:</u> <u>Tag 1-21:</u> Palbociclib oral 125 mg täglich <u>Tag 22-28:</u> keine Behandlung <u>Tag 1 und 15 von Zyklus 1:</u> Fulvestrant 500 mg Injektion <u>danach alle 28 Tage ab Tag 1:</u> Fulvestrant 500 mg Injektion für prä-/perimeno- pausale Patien- tinnen <u>alle 28 Tage:</u> Goserelin subkutan	<u>28-Tage-Zyklen:</u> <u>Tag 1-21:</u> Placebo oral <u>Tag 22-28:</u> keine Behandlung <u>Tag 1 und 15 von Zyklus 1:</u> Fulvestrant 500 mg Injektion <u>danach alle 28 Tage ab Tag 1:</u> Fulvestrant 500 mg Injektion für prä-/perimeno- pausale Patien- tinnen <u>alle 28 Tage:</u> Goserelin subkutan	Behandlung bis objektive Krankheitsprogression, symptomatische Verschlechterung, inakzeptable Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;			

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie und Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-3, ITT-Analyseset)

	Palbociclib+Fulvestrant			Placebo+Fulvestrant		
	Postmenopausale Patientinnen (N=275)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=72)	Gesamtpopulation (N=347)	Postmenopausale Patientinnen (N=138)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=36)	Gesamtpopulation (N=174)
Alter (Jahre)						
Mittelwert (SD)	60,1 (10,5)	44,7 (7,0)	56,9 (11,7)	59,7 (9,4)	45,7 (5,2)	56,8 (10,4)
Alter, n (%)						
<65 Jahre	189 (68,7)	72 (100)	261 (75,2)	95 (68,8)	36 (100)	131 (75,3)
≥65 Jahre	86 (31,3)	0	86 (24,8)	43 (31,2)	0	43 (24,7)
Region n (%)						
Asien-Pazifik	47 (17,1)	31 (43,1)	78 (22,5)	24 (17,4)	12 (33,3)	36 (20,7)
Europa	97 (35,3)	14 (19,4)	111 (32,0)	44 (31,9)	12 (33,3)	56 (32,2)
Nordamerika	131 (47,6)	27 (37,5)	158 (45,5)	70 (50,7)	12 (33,3)	82 (47,1)
Keine Angabe	0	0	0	0	0	0
Ethnie n (%)						
Weiß	215 (78,5)	37 (51,4)	252 (72,6)	112 (81,8)	21 (58,3)	133 (76,4)
Schwarz	11 (4,0)	1 (1,4)	12 (3,5)	6 (4,4)	2 (5,6)	8 (4,6)
Asiatisch	43 (15,7)	31 (43,1)	74 (21,3)	18 (13,1)	13 (36,1)	31 (17,8)
Andere	5 (1,8)	3 (4,2)	8 (2,3)	1 (0,7)	0	1 (0,6)
Keine Angabe	1 (0,4)	0	1 (0,3)	1 (0,7)	0	1 (0,6)

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

	Palbociclib+Fulvestrant			Placebo+Fulvestrant		
	Postmenopausale Patientinnen (N=275)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=72)	Gesamtpopulation (N=347)	Postmenopausale Patientinnen (N=138)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=36)	Gesamtpopulation (N=174)
Gewicht (kg)						
Mittelwert (SD)	71,5 (17,7)	66,4 (16,3)	70,4 (17,5)	72,5 (17,2)	70,2 (19,3)	72,0 (17,6)
Viszerale Metastasen^a, n (%)						
Ja	161 (58,5)	45 (62,5)	206 (59,4)	82 (59,4)	23 (63,9)	105 (60,3)
Nein	114 (41,5)	27 (37,5)	141 (40,6)	56 (40,6)	13 (36,1)	69 (39,7)
Dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapien, n (%)						
Ja	223 (81,1)	51 (70,8)	274 (79,0)	111 (80,4)	25 (69,4)	136 (78,2)
Nein	52 (18,9)	21 (29,2)	73 (21,0)	27 (19,6)	11 (30,6)	38 (21,8)
ECOG-PS, n (%)						
0	152 (55,3)	55 (76,4)	207 (59,7)	86 (62,3)	29 (80,6)	115 (66,1)
1	123 (44,7)	17 (23,6)	140 (40,3)	52 (37,7)	7 (19,4)	59 (33,9)
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen, n (%)						
Ja	143 (52,0)	71 (98,6)	214 (61,7)	71 (51,4)	34 (94,4)	105 (60,3)
Nein	132 (48,0)	1 (1,4)	133 (38,3)	67 (48,6)	2 (5,6)	69 (39,7)
Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation, n (%)						
Ja	198 (72,0)	53 (73,6)	251 (72,3)	111 (80,4)	27 (75,0)	138 (79,3)
Nein	77 (28,0)	19 (26,4)	96 (27,7)	27 (19,6)	9 (25,0)	36 (20,7)

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

	Palbociclib+Fulvestrant			Placebo+Fulvestrant		
	Postmenopausale Patientinnen (N=275)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=72)	Gesamtpopulation (N=347)	Postmenopausale Patientinnen (N=138)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=36)	Gesamtpopulation (N=174)
Therapielinie in der metastasierten Situation, n (%)						
Erstlinientherapie	67 (24,4)	17 (23,6)	84 (24,2)	36 (26,1)	9 (25,0)	45 (25,9)
Zweitlinientherapie	108 (39,3)	24 (33,3)	132 (38,0)	57 (41,3)	13 (36,1)	70 (40,2)
Spätere Therapie	100 (36,4)	31 (43,1)	131 (37,8)	45 (32,6)	14 (38,9)	59 (33,9)
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)						
Analyseset: ITT						
a: Zu viszeralen Metastasen zählen Lungen-, Leber-, Hirn- sowie pleurale und peritoneale Metastasen						
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung						

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

Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauer beim vorliegenden Datenschnitt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant			Placebo+Fulvestrant		
	Postmenopausale Patientinnen (N=275)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=72)	Gesamtpopulation (N=347)	Postmenopausale Patientinnen (N=138)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=36)	Gesamtpopulation (N=174)
Behandlungsdauer Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant^a (Monate), Safety-Analyseset						
Patientinnen im Safety-Analyseset	274	36	345	136	36	172
Mittel (SD)	15,11 (14,123)	8,67 (10,351)	15,47 (14,341)	9,02 (11,236)	8,67 (10,351)	8,96 (11,024)
Median	10,81	11,17	11,04	4,30	5,31	4,50
Min; Max	0,2; 51,4	0,5; 49,2	0,2; 51,4	0,5; 45,6	0,7; 44,7	0,5; 45,6
Behandlungsdauer Palbociclib/Placebo^b (Monate), Safety-Analyseset						
Patientinnen im Safety-Analyseset	274	71	345	136	36	172
Mittel (SD)	15,11 (14,123)	16,18 (15,301)	15,33 (14,356)	9,02 (11,236)	8,67 (10,351)	8,95 (11,029)
Median	10,81	11,17	10,84	4,30	5,31	4,50
Min; Max	0,2; 51,4	0,0; 49,2	0,0; 51,4	0,5; 45,6	0,7; 44,7	0,5; 45,6
Behandlungsdauer Fulvestrant^c (Monate), Safety-Analyseset						
Patientinnen im Safety-Analyseset	274	71	345	136	36	172
Mittel (SD)	15,58 (14,037)	16,62 (15,243)	15,79 (14,277)	9,36 (11,172)	8,98 (10,282)	9,28 (10,964)
Median	11,19	11,40	11,20	4,63	5,50	4,76
Min; Max	0,9; 51,4	1,4; 49,2	0,9; 51,4	0,9; 46,0	0,9; 44,7	0,9; 46,0

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

	Palbociclib+Fulvestrant			Placebo+Fulvestrant		
	Postmenopausale Patientinnen (N=275)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=72)	Gesamtpopulation (N=347)	Postmenopausale Patientinnen (N=138)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=36)	Gesamtpopulation (N=174)
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des Gesamtüberlebens (Monate), ITT-Analyseset						
Patientinnen im ITT-Analyseset	275	72	347	138	36	174
Median	28,75	27,07	28,55	23,52	27,38	23,80
Min; Max	0,1; 53,1	0,0; 49,7	0,0; 53,1	0,0; 50,1	0,9; 49,0	0,0; 50,1
Median [95%-KI] ^d	44,8 [44,5; 45,5]	45,4 [44,6; 46,1]	44,9 [44,6; 45,5]	44,5 [44,2; 45,2]	44,0 [43,5; 45,2]	44,5 [44,0; 45,1]
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des Progressionsfreien Überlebens^e (Monate), ITT-Analyseset						
Patientinnen im ITT-Analyseset	-	-	347	-	-	174
Median [95%-KI] ^d	-	-	5,6 [5,3; 6,0]	-	-	5,6 [5,1; 6,1]
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Monate), ITT-Analyseset						
Patientinnen im ITT-Analyseset	275	72	347	138	36	174
Median	15,18	15,15	15,18	8,59	5,91	7,89
Min; Max	0,1; 51,4	0,0; 49,3	0,0; 51,4	0,0; 50,1	0,9; 44,7	0,0; 50,1
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung der EQ-5D VAS (Monate), PRO-Analyseset						
Patientinnen im PRO-Analyseset	266	69	335	132	34	166
Median	11,19	11,66	11,24	5,11	5,65	5,54
Min; Max	0,5; 50,5	0,8; 48,5	0,5; 50,5	0,5; 45,6	0,7; 43,7	0,5; 45,6

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

	Palbociclib+Fulvestrant			Placebo+Fulvestrant		
	Postmenopausale Patientinnen (N=275)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=72)	Gesamtpopulation (N=347)	Postmenopausale Patientinnen (N=138)	Prä-/peri-menopausale Patientinnen (N=36)	Gesamtpopulation (N=174)
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des EORTC QLQ-C30 (Monate), PRO-Analyseset						
Patientinnen im PRO-Analyseset	266	69	335	132	34	166
Median	11,19	11,66	11,24	5,11	5,65	5,54
Min; Max	0,5; 50,5	0,8; 48,5	0,5; 50,5	0,5; 45,6	0,7; 43,7	0,5; 45,6
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des EORTC QLQ-BR23 (Monate), PRO-Analyseset						
Patientinnen im PRO-Analyseset	266	69	335	132	34	166
Median	11,19	11,66	11,24	5,11	5,65	5,54
Min; Max	0,5; 50,5	0,8; 48,5	0,5; 50,5	0,5; 45,6	0,7; 43,7	0,5; 45,6
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung der unerwünschten Ereignisse (Monate), Safety-Analyseset						
Patientinnen im Safety-Analyseset	274	71	345	138	36	172
Median	11,83	12,06	11,93	5,19	6,19	5,39
Min; Max	1,1; 52,2	1,4; 50,1	1,1; 52,2	0,9; 46,5	1,5; 45,6	0,9; 46,5

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

	Palbociclib+Fulvestrant			Placebo+Fulvestrant		
	Postmenopausale Patientinnen (N=275)	Prä-/perimenopausale Patientinnen (N=72)	Gesamtpopulation (N=347)	Postmenopausale Patientinnen (N=138)	Prä-/perimenopausale Patientinnen (N=36)	Gesamtpopulation (N=174)
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)</p> <p>a: Behandlungsdauer entspricht letzter Dosis einer der Medikationen-erster Dosis einer der Medikationen+1 Tag</p> <p>b: Behandlungsdauer entspricht letzter Dosis Palbociclib/Placebo-erster Dosis Palbociclib/Placebo+1 Tag</p> <p>c: Behandlungsdauer entspricht letzter Dosis Fulvestrant-erster Dosis Fulvestrant+28 Tage, die Behandlungsdauer wird im Todesfall auf den Todestag gekürzt</p> <p>d: Median und KI wurden mittels inverser Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>e: Die mediane Beobachtungsdauer basiert auf dem Datenschnitt vom 05.12.2014. Ergebnisse getrennt nach post- und prä-/perimenopausalen Patientinnen liegen nicht vor.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

Bei der Studie PALOMA-3 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit dem primären Endpunkt, die Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) über Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) und Placebo hinsichtlich der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die eine Krankheitsprogression nach einer vorherigen endokrinen Therapie haben, zu zeigen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. 347 Patientinnen wurden in den Behandlungsarm Palbociclib+Fulvestrant randomisiert und 174 Patientinnen in den Vergleichsarm mit Placebo+Fulvestrant, wobei in beiden Behandlungsgruppen prä-/perimenopausale Patientinnen zusätzlich Goserelin erhielten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein), nach dem menopausalen Status (prä-/perimenopausal vs. postmenopausal) und nach der Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein). Die Studie ist zusammengesetzt aus einer Screening Phase von bis zu 28 Tagen vor Randomisierung, einer aktiven Behandlungsphase (unterteilt in Zyklen von 28 Tagen) und einer Nachbehandlungs- und Nachbeobachtungsphase, während der in den ersten neun Monaten alle drei Monate, und danach alle sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation das Überleben und neue Informationen zu nachfolgenden antineoplastischen Therapien erhoben wurden. Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 28-tägigen Zyklen, wobei im Palbociclib+Fulvestrant-Arm die Patientinnen jeweils täglich für 21 Tage mit 125 mg Palbociclib oral behandelt wurden, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung, im Vergleichsarm jeweils täglich für 21 Tage mit Placebo oral behandelt wurden, gefolgt von 7 behandlungsfreien Tagen. Im ersten Zyklus wurde Fulvestrant in beiden Behandlungsgruppen intramuskulös an Tag 1 und Tag 15 verabreicht, und danach alle 28±7 Tage nach Tag 1/Zyklus 1. Der Start des nächsten Zyklus konnte sich je nach Sicherheitsbedenken verzögern. Prä- und perimenopausale Patientinnen begannen die Behandlung mit Goserelin mindestens vier Wochen vor Start der Studienmedikation und setzten die gleichzeitige Unterdrückung der Eierstockfunktion durch Goserelin, das während der aktiven Behandlungsphase alle 28 Tage subkutan verabreicht wurde, fort. Für jede Patientin dauerte die Behandlungsphase so lange, bis das erste der Abbruchkriterien erfüllt war, d. h. sie erhielten die Behandlung bis zu einer objektiven Krankheitsprogression, einer symptomatischen Verschlechterung, einer inakzeptablen Toxizität, bis zu ihrem Tod oder ihrem Widerruf der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt war die Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) über Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) und Placebo hinsichtlich der Verlängerung des durch den Prüfarzt bestimmten PFS. Die Studie wurde geplant, um die Nullhypothese (die wahre PFS-Verteilung ist für beide Behandlungsarme mit einem medianen PFS von 6 Monaten gleich) gegenüber der Alternativhypothese zu testen (für den Behandlungsarm Palbociclib+Fulvestrant hat die wahre PFS-Verteilung einen Median, der länger als 6 Monate ist). Eine Verbesserung von 56% im medianen PFS, also eine Verbesserung von 6 auf 9,38 Monate wird als klinisch relevant betrachtet. Das entspricht einem HR von 0,64. Um diese Verbesserung mit einer Power von 90% anhand eines einseitigen Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen, waren 238 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen nötig.

Patientencharakteristika

Der Anteil der postmenopausalen Patientinnen in der Studie PALOMA-3 betrug 79%, 21% der Patientinnen waren prä-/perimenopausal. Der Mittelwert des Alters der Patientinnen ist im Palbociclib+Fulvestrant-Arm 56,9 Jahre, im Vergleichsarm 56,8 Jahre. Das Alter der Patientinnen ist somit in beiden Studienarmen vergleichbar. Postmenopausale Patientinnen waren in beiden Behandlungsgruppen im Mittel 60 Jahre, prä-/perimenopausale Patientinnen 45 Jahre bzw. 46 Jahre alt.

Die geografische Region war in beiden Behandlungsgruppen bei knapp der Hälfte der Patientinnen der Gesamtpopulation Nordamerika, bei 32% der Patientinnen Europa und bei etwa 20% Asien-Pazifik. In der Population der postmenopausalen Patientinnen war in beiden Behandlungsgruppen etwa die Hälfte der Patientinnen aus Nordamerika, 17% der Patientinnen stammten aus der Region Asien-Pazifik, alle weiteren aus Europa. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen waren 43% bzw. 33% aus der Region Asien-Pazifik, 19% bzw. 33% aus Europa und 38% bzw. 33% aus Nordamerika.

Hinsichtlich der Ethnie sind die Patientinnen in den beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar: Der überwiegende Anteil war weiß (jeweils >72%), die zweithäufigste Ethnie war asiatisch (jeweils >17%). Postmenopausale Patientinnen wiesen eine ähnliche Verteilung auf, unter den prä-/perimenopausalen Patientinnen waren jeweils über 50% der Patientinnen weiß und etwa 40% asiatisch.

Das Körpergewicht der Patientinnen lag im Palbociclib+Fulvestrant-Arm im Mittel bei 70,4 kg, im Vergleichsarm bei 72,0 kg und war damit vergleichbar. Postmenopausale Patientinnen hatten ein vergleichbares Gewicht, prä-/perimenopausale Patientinnen waren im Palbociclib+Fulvestrant-Arm im Mittel etwas leichter (66,4 kg) als im Vergleichsarm (70,2 kg).

Viszerale Metastasen (Lungen-, Leber-, Hirn- sowie pleurale und peritoneale Metastasen) wiesen in allen Populationen und in beiden Behandlungsgruppen jeweils etwa 60% der Patientinnen auf.

Eine dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapien bestand in der Gesamtpopulation und bei postmenopausalen Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils etwa 80% der Patientinnen. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen betrug der Anteil in beiden Behandlungsgruppen etwa 70%.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen der Gesamtpopulation wies einen ECOG-PS von 0 auf (60% bzw. 66%) und war damit ebenfalls vergleichbar. Postmenopausale Patientinnen wiesen etwas weniger häufig einen ECOG-PS von 0 auf (55% bzw. 62%), prä-/perimenopausale Patientinnen hingegen etwas häufiger (76% vs. 81%). Innerhalb der Subpopulationen waren die Behandlungsarme bezüglich des ECOG-PS vergleichbar.

Eine vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen hatten jeweils etwa 60% der Patientinnen in der Gesamtpopulation. Bei den postmenopausalen Patientinnen erhielt jeweils mehr als die Hälfte der Patientinnen eine entsprechende vorangehende Therapie. Nahezu alle prä-/perimenopausalen Patientinnen erhielten eine vorangehende Therapie mit Tamoxifen oder Toremifen.

Eine vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation hatten in der Gesamtpopulation und in der Population der postmenopausalen Patientinnen jeweils 72% der Studienteilnehmerinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und jeweils etwa 79% der Studienteilnehmerinnen im Vergleichsarm. In der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen hatten 74% bzw. 75% der Patientinnen eine vorangehende Chemotherapie erhalten.

Die Therapielinie in der metastasierten Situation war in allen betrachteten Populationen ähnlich verteilt: Ein Viertel der Patientinnen erhielt im Rahmen der Studie eine Erstlinientherapie und etwa 40% der Patientinnen eine Zweitlinientherapie. Alle weiteren Patientinnen erhielten eine spätere Therapie.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern (Datenschnitt vom 13.04.2018 bzw. 05.12.2014)

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 13.04.2018 waren noch 110 von 347 Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und 39 von 174 Patientinnen im Vergleichsarm unter Beobachtung. Von diesen Patientinnen waren 35 Patientinnen (davon 26 postmenopausale Patientinnen und 9 prä-/perimenopausale Patientinnen) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und 6 Patientinnen (davon 5 postmenopausale Patientinnen und eine prä-/perimenopausale Patientin) im Vergleichsarm unter Behandlung (98).

In der Studie PALOMA-3 ergaben sich für die Gesamtpopulation mediane Behandlungsdauern von 10,84 Monaten mit Palbociclib (Mittelwert 15,33 Monate) und 11,20 Monaten mit Fulvestrant (Mittelwert 15,79 Monate) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und von 4,50 Monaten mit Placebo (Mittelwert 8,95 Monate) bzw. 4,76 Monaten mit Fulvestrant (Mittelwert 9,28 Monate) im Vergleichsarm. Die Behandlungsdauer im Vergleichsarm war kürzer als im Palbociclib+Fulvestrant-Arm. Bei Unterteilung der Population in postmenopausale und prä-/perimenopausale Patientinnen zeigen sich mit der

Gesamtpopulation vergleichbare Behandlungsdauern mit Kombinations- und Einzeltherapien. Es bestehen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Menopausenstatus.

Die Beobachtungsdauern unterscheiden sich ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen: Es ergab sich für OS eine mediane Beobachtungsdauer für die Gesamtpopulation von 28,55 Monaten im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und von 23,80 Monaten im Vergleichsarm. Basierend auf der inversen Kaplan-Meier-Methode ergaben sich Beobachtungszeiten von 44,9 Monaten bzw. 44,5 Monaten für OS. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt PFS zu Datenschnitt vom 05.12.2014 wurde ausschließlich basierend auf der inversen Kaplan-Meier-Methode analysiert und betrug in beiden Behandlungsarmen 5,6 Monate für die Gesamtpopulation. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab sich für die Gesamtpopulation eine mediane Beobachtungsdauer im Palbociclib+Fulvestrant-Arm von 15,18 Monaten und im Vergleichsarm von 7,89 Monaten. Für die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität (erhoben mittels EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) betrug die mediane Beobachtungsdauer für die Gesamtpopulation unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant jeweils 11,24 Monate und unter Behandlung mit Placebo+Fulvestrant jeweils 5,54 Monate. Die Beobachtungszeit für UE ist die Behandlungsdauer zuzüglich 28 Tage, sodass sich für die Gesamtpopulation eine mediane Beobachtungsdauer von 11,93 Monaten im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und 5,39 Monaten im Vergleichsarm ergab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers lassen sich die Resultate der Studie PALOMA-3 sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Dies lässt sich anhand der vorstehend dargelegten Studiencharakteristika wie folgt begründen:

- Alle erfassten demografischen Charakteristika (Alter, Ethnie, Gewicht) der Patientinnen weichen im Schnitt nicht signifikant von den derzeit in Deutschland im Anwendungsgebiet zu erwartenden Zahlen ab (vgl. auch Modul 3 B des vorliegenden Dossiers). Es ist somit nicht zu erwarten, dass eine bestimmte demografische Gruppe in der Studie im Vergleich zur deutschen Versorgungsrealität unter- bzw. überrepräsentiert ist. Durch den gezielten Einschluss auch von Patientinnen in der Prä-/Perimenopause stellt sich die Studie in diesem Punkt vielmehr gegenüber vergleichbaren Studien in der Vergangenheit, bei denen Patientinnen dieser Gruppe oftmals ausgeschlossen wurden, als besonders repräsentativ dar.
- Die Behandlung der Patientinnen innerhalb der Studie entsprach in beiden Studienarmen vollumfänglich dem derzeit auch in Deutschland geltenden Höchststandard. Dies gilt auch für die prä-/perimenopausalen Patientinnen, die, wie in den aktuellen Leitlinien gefordert, eine verpflichtende Behandlung mit Goserelin erhielten. Fulvestrant wurde in beiden Armen im gesamten Verlauf der Studie in der heute gegenüber dem ursprünglichen Standard von 250 mg als deutlich effektiver beschriebenen Dosierung von 500 mg (99) gegeben.

- Der Einsatz von Fulvestrant (in Kombination mit Placebo) als aktivem Komparator wird durch aktuelle deutsche und internationale Leitlinienempfehlungen unterstützt (vgl. Modul 3 B des vorliegenden Dossiers). Fulvestrant wurde auch durch den G-BA als eine mögliche zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannt. Der innerhalb der Studie erfolgte Einsatz bei allen eingeschlossenen Patientinnen und nicht nur (wie durch den G-BA gefordert) den Patientinnen mit einer Antiöstrogen-Vorbehandlung ist wissenschaftlich wohlbegründet und trägt der gegenüber der Erstzulassung von Fulvestrant veränderten komplexen Behandlungsrealität mit multiplen Therapiekaskaden im Anwendungsgebiet sehr gut Rechnung (vgl. Modul 3 B des vorliegenden Dossiers sowie Abschnitt 4.2.2).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PALOMA-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PALOMA-3 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels der Interactive Randomization Technology (IRT). Die Patientinnen wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Palbociclib+Fulvestrant (\pm Goserelin) (Arm A, 347 Patientinnen) oder Placebo+Fulvestrant (\pm Goserelin) (Arm B, 174 Patientinnen) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein), nach dem menopausalen Status (prä-/perimenopausal vs. postmenopausal) und nach der Präsenz von viszeralem

Metastasen (ja vs. nein). Patientinnen und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt überleben (OS)	Progressions freies Überleben (PFS)	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Symptomatik [EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität [EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23]	Unerwünschte Ereignisse (UE)
PALOMA-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Unter der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS, des EORTC QLQ-C30 bzw. des EORTC QLQ-BR23 und unter den UE werden mehrere Endpunkte unter einem Überbegriff gesammelt betrachtet, da sie zusammenhängen und/oder auf der gleichen Analysepopulation basieren bzw. mittels standardisierter Methoden erhoben wurden. Das Verzerrungspotenzial kann für diese Endpunkte gemeinsam bewertet werden.

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) - RCT

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	<p>Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Es wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem die Patientin nachweislich am Leben war.</p> <p>Die Dauer des OS ist der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunkts minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <p>Datenschnitt für die Analysen zum Gesamtüberleben ist der 13.04.2018.</p>
OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Gesamtüberlebens bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsmitteln mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR der Mortalität und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant an. Das mediane OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein). Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden für die zwei Populationen zusätzlich jeweils Analysen ohne Stratifizierung durchgeführt.

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-3 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
OS					
Postmenopausale Patientinnen ITT-Analyseset	161/275 (58,5)	34,8 [28,8; 40,1]	91/138 (65,9)	27,1 [22,8; 32,1]	0,76 [0,58; 0,98] 0,0335
Prä-/peri-menopausale Patientinnen ITT-Analyseset	40/72 (55,6)	38,0 [24,4; NE]	18/36 (50,0)	38,0 [22,2; NE]	1,20 [0,67; 2,16] 0,5463
Gesamtpopulation ITT-Analyseset	201/347 (57,9)	34,9 [28,8; 40,0]	109/174 (62,6)	28,0 [23,6; 34,6]	0,81 [0,64; 1,03] 0,0857
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
a: basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Die finale Analyse des OS zeigt eine signifikante Verbesserung des OS unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,76 [0,58; 0,98]; 0,0335). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos des Versterbens um 24%. Im Palbociclib+Fulvestrant-Arm der Studie sind 58,5% der Patientinnen verstorben, im Vergleichsarm 65,9% der Patientinnen. Die unstratifizierte Analyse bestätigt die Ergebnisse. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane OS beträgt unter Behandlung mit

Palbociclib+Fulvestrant 34,8 Monate, im Vergleichsarm 27,1 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des OS um 7,7 Monate.

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, die geschätzten medianen Überlebenszeiten sind gleich.

In der Gesamtpopulation der Studie PALOMA-3 zeigt der positive Behandlungseffekt in der stratifizierten Analyse numerische Vorteile, jedoch keine statistische Signifikanz. Es ist eine deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 6,9 Monate zu beobachten.

Abbildung 2 bis Abbildung 4 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für das OS.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3), Sensitivitätsanalyse (unstratifizierte Analyse)

Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	
	HR [95%-KI]; p-Wert^a
OS	
Postmenopausale Patientinnen ITT-Analyseset	0,73 [0,57; 0,95]; 0,0182
Prä-/perimenopausale Patientinnen ITT-Analyseset	1,07 [0,61; 1,86]; 0,8162
Gesamtpopulation ITT-Analyseset	0,79 [0,63; 1,00]; 0,0492
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)	
a: p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.	
HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

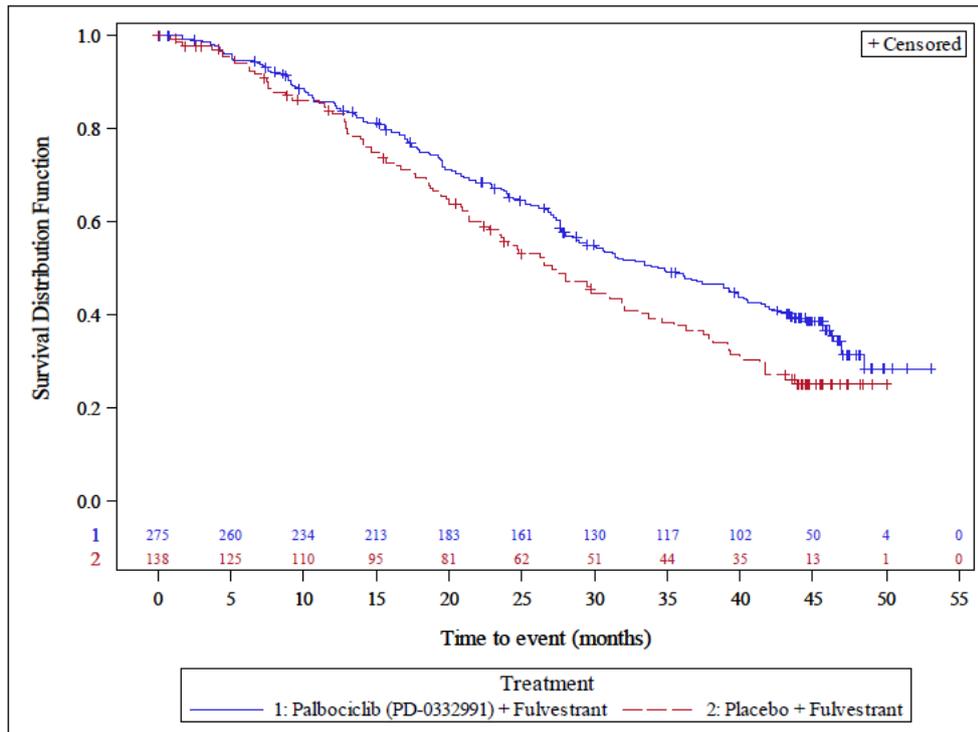


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

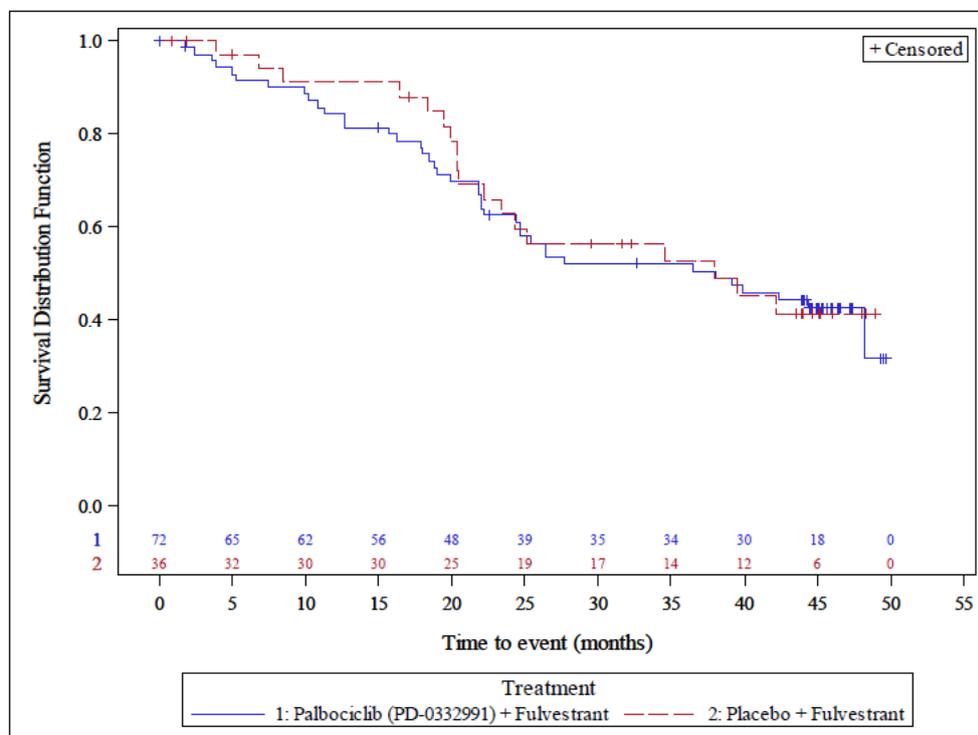


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

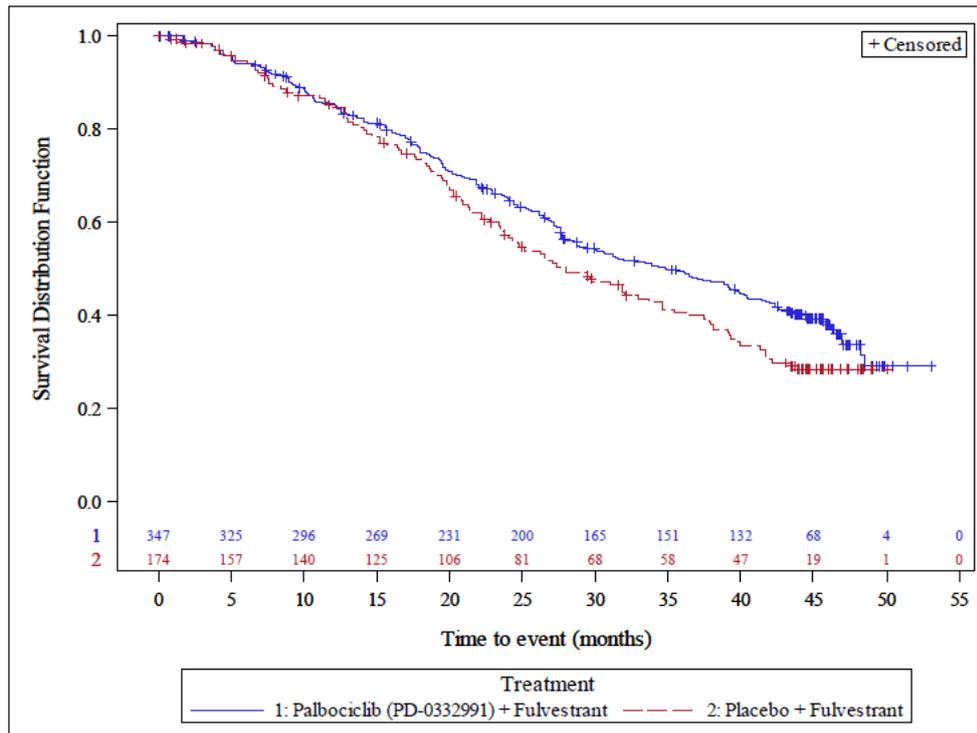


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

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

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	<p>PFS war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Wenn bei Krankheitsprogression mehr als ein Datum angegeben wurde, wird das erste Datum verwendet.</p> <p>Das PFS von Patientinnen, die keine objektive Krankheitsprogression aufwiesen, keine neue (nicht Protokoll-konforme) Antikrebsbehandlung gestartet haben oder nicht verstorben waren sowie eine Baseline-Beurteilung und mindestens eine Krankheitsbeurteilung nach Gabe der ersten Studienmedikation haben, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung ohne Krankheitsprogression.</p> <p>Das PFS von Patientinnen mit nicht adäquater Krankheitsbeurteilung zu Baseline wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das PFS von Patientinnen ohne Krankheitsbeurteilung nach Gabe der Studienmedikation wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, außer wenn die Patientin vor der ersten geplanten Krankheitsbeurteilung verstarb. Das PFS von Patientinnen, die vor der dokumentierten Krankheitsprogression eine neue Antikrebsbehandlung starteten, wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung ohne Progression vor Start der neuen Therapie zensiert. Das PFS von Patientinnen, die vor der Krankheitsprogression oder ihrem Tod aus der Studie ausschieden, wurde zum Datum der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung ohne Progression zensiert. Das PFS von Patientinnen, bei denen eine Krankheitsprogression oder der Tod nach einem unakzeptablen langem Zeitintervall (d. h. zwei oder mehr unvollständige Beurteilungen) seit der letzten Tumorbestimmung dokumentiert wurde, wurde zum Zeitpunkt der letzten objektiven Beurteilung ohne Progression zensiert.</p> <p>Die Krankheitsprogression wurde durch den Prüfarzt anhand der RECIST v1.1-Kriterien bestimmt.</p> <p>Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunkts minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <p>Analog zur Ersteinreichung werden Analysen auf Basis des Datenschnitts vom 05.12.2014, der die Basis für die finale Analyse des primären Endpunktes PFS in der Studie sowie der Analysen im Studienbericht ist, dargestellt.</p>
PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des PFS bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des PFS und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib und Fulvestrant an. Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren die dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein). Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden für die zwei Populationen zusätzlich jeweils Analysen ohne Stratifizierung durchgeführt.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt PFS nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-3 als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PFS					
Postmenopausale Patientinnen ITT-Analyseset	82/275 (29,8)	9,2 [7,5; NE]	75/138 (54,3)	3,7 [3,5; 5,4]	0,41 [0,30; 0,56] <0,0001
Prä-/peri-menopausale Patientinnen ITT-Analyseset	20/72 (27,8)	9,5 [7,2; NE]	18/36 (50,0)	5,6 [1,8; NE]	0,44 [0,23; 0,85] 0,0123
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 05.12.2014)					
a: basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Die Analyse des PFS zeigt in beiden Populationen statistisch signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Die unstratifizierte Analyse bestätigt die Ergebnisse. Analysen zum Datenschnitt 23.10.2015 sind in der Ersteinreichung dargestellt (32).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3), Sensitivitätsanalyse (unstratifizierte Analyse)

Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	
	HR [95%-KI]; p-Wert^a
PFS	
Postmenopausale Patientinnen ITT-Analyseset	0,41 [0,30; 0,56]; <0,0001
Prä-/perimenopausale Patientinnen ITT-Analyseset	0,44 [0,23; 0,83]; 0,0101
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 05.12.2014)	
a: p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.	
HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie - RCT

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	<p>Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die erste nachfolgende Chemotherapie bestand aus einem der folgenden Chemotherapeutika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anthrazykline und verwandte Substanzen • Capecitabine • Carboplatin • Cisplatin • Cyclophosphamide • Cyclophosphamide Monohydrate • Cytarabine • Docetaxel • Doxorubicin • Doxorubicin Hydrochloride • Epirubicin • Epirubicin Hydrochloride • Eribulin • Eribulin Mesilate • Etoposide • Fluorouracil • Gemcitabine • Gemcitabine Hydrochloride • Irinotecan • Ixabepilone • Liposomal Doxorubicin Hydrochloride

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Methotrexate • Methotrexate Natrium • Mitoxantrone Hydrochloride • Paclitaxel • Paclitaxel Albumin • Pegyliertes Liposomales Doxorubicin • Pegyliertes Liposomales Doxorubicin Hydrochloride • Pirarubicin • Tegafur • Uftoral • Vinorelbine • Vinorelbine Tartrate <p>Die Dauer der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war der Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie, des Todes oder des Zensierungszeitpunkts minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Zensiert wurde bei Studienabbruch oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts.</p> <p>Datenschnitt für die Analysen der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist der 13.04.2018.</p>
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib und Fulvestrant an. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren die dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein). Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde zusätzlich eine Analyse ohne Stratifizierung durchgeführt.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-3 als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie					
Postmenopausale Patientinnen ITT-Analyseset	219/275 (79,6)	16,2 [13,6; 18,2]	114/138 (82,6)	10,3 [7,4; 13,4]	0,71 [0,56; 0,89] 0,0030
Prä-/peri-menopausale Patientinnen ITT-Analyseset	58/72 (80,6)	15,4 [11,3; 21,5]	32/36 (88,9)	6,4 [2,5; 13,9]	0,50 [0,32; 0,79] 0,0022
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
a: basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigt in beiden Populationen statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Bei postmenopausalen Patientinnen liegt das HR [95%-KI] in der stratifizierten Analyse bei 0,71 [0,56; 0,89], der p-Wert ist 0,0030. Für prä-/perimenopausale Patientinnen ist das Ergebnis vergleichbar (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,50 [0,32; 0,79]; 0,0022).

Die Folgetherapien sind in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Eine Auflistung der als erste folgende Chemotherapie verabreichten Wirkstoffe sowie die zu den hier durchgeführten Analysen zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3), Sensitivitätsanalyse (unstratifizierte Analyse)

Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	
	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	
Postmenopausale Patientinnen ITT-Analyseset	0,71 [0,56; 0,88]; 0,0023
Prä-/perimenopausale Patientinnen ITT-Analyseset	0,53 [0,32; 0,81]; 0,0034
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018) HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.4 Symptomatik anhand des EQ-5D VAS, der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 – RCT

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EQ-5D VAS, der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 - RCT

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	<p><u>Anhand des EQ-5D VAS:</u></p> <p>Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) können die Patientinnen zusätzlich ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten.</p> <p>Es wird der Gesundheitsstatus basierend auf der VAS dargestellt (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Einheiten).</p> <p>Die EQ-5D VAS wird für Patientinnen des PRO-Analysesets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.</p> <p><u>Anhand des EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]), einer globalen Lebensqualitäts-Subskala und fünf Einzel-Skalen zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe [Atemnot], Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Schwierigkeiten der Behandlung.</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Symptomatik“ dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhö • Finanzielle Schwierigkeiten <p>Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen und die symptomorientierten Skalen und eine 7-Punkt-Skala für die Skalen für die globale Gesundheit und globale Lebensqualität. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen/Lebensqualität, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome.</p> <p>Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zur Baseline der einzelnen Symptomskalen dargestellt (86).</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wird für Patientinnen des PRO-Analysesets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.</p> <p><u>Anhand des EORTC QLQ-BR23</u></p> <p>Der EORTC QLQ-BR23 ist ein 23-Punkte Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30, das aus 4 Funktionsskalen besteht (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) sowie 4 Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall)</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Symptomatik“ dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen der systemischen Therapie • Symptome im Brustbereich • Symptome im Armbereich • Belastung durch Haarausfall <p>Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen und die symptomorientierten Skalen. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome.</p> <p>Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zur Baseline der einzelnen Symptomskalen dargestellt. Die Differenz von 10 Punkten entspricht der Höhe der MID des EORTC QLQ-C30 und wurde für den EORTC BR-23 in der Indikation Brustkrebs mehrfach seitens des G-BA akzeptiert (100-102).</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p> <p>Der EORTC QLQ-BR23 wird für Patientinnen des PRO-Analysesets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.</p> <p>Datenschnitt für alle Analysen zur patientenberichteten Symptomatik ist der 13.04.2018.</p>
	<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MID: Minimal Important Difference; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EQ-5D VAS, der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention to Treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik über die verschiedenen Messinstrumente hinweg, da die Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials für alle Messinstrumente in gleicher Weise gelten. Daher wird eine zusammenfassende Einschätzung als sinnvoll erachtet.

Die Fragebögen EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 waren vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 des Zyklus 1 bis 4, dann an Tag 1 jedes zweiten weiteren Zyklus beginnend mit 6, 8, 10 etc. und zur letzten Untersuchung am Ende der Behandlung von den Patientinnen auszufüllen. Dabei sollte das Ausfüllen des Fragebogens in der Klinik am Tag der Untersuchung jeweils vor den weiteren studienbezogenen Untersuchungen stattfinden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird der Gesundheitsstatus basierend auf EQ-5D VAS - Zeit bis zur Verschlechterung (entsprechend einer Abnahme des Scores um ≥ 10 Einheiten während der Studie) dargestellt.

Anhand der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung (entsprechend einer Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte während der Studie) dargestellt.

Es wurden Skalenwerte für die Scores zur Symptomatik bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berechnet und, entsprechend dem durch die EORTC bereitgestellten Scoring Manual, in die Analyse mit einbezogen, wenn mindestens die Hälfte der Fragen in der jeweiligen Skala der Fragebögen beantwortet worden waren (103). Ansonsten wurden die Skalenwerte der Scores als fehlend betrachtet.

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bewertung der EQ-5D VAS bzw. der jeweiligen Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-BR23 zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist

in Tabelle 4-31 bis Tabelle 4-38 dargestellt. Für alle Zyklen nach Baseline wurde die Anzahl der Patientinnen mit evaluierbarer Skala in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patientinnen des ITT-Analysesets gesetzt. Dies entspricht der Anzahl der Patientinnen, bei denen eine Erhebung der PRO-Instrumente protokollgemäß vorgesehen war. Der Rücklauf der Fragebögen ist zu allen Zeitpunkten mit Werten von zumeist über 90% sehr hoch. Auch zu Behandlungsende sind die Rücklaufquoten beim Großteil der betrachteten Skalen mit über 80% hoch.

Die Auswertungen erfolgen basierend auf dem PRO-Analyseset. Dieses beinhaltet alle Patientinnen, bei denen sowohl eine Baseline-Bewertung als auch mindestens eine Post-Baseline-Bewertung vorliegt. Für die Berechnung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores ist das Vorliegen dieser Messungen eine Voraussetzung, damit entspricht das PRO-Analyseset für diese Analysen dem ITT-Analyseset.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde an allen Patientinnen erhoben, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt vor Behandlungsende eine Beurteilung der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hatten (PRO-Analyseset). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Symptomatik nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-3 als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-31: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant	
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender VAS n (%)	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender VAS n (%)
Baseline	274	269 (98,2)	136	133 (97,8)
Zyklus 2	267	259 (97,0)	132	129 (97,7)
Zyklus 3	232	228 (98,3)	105	100 (95,2)
Zyklus 4	225	217 (96,4)	90	88 (97,8)
Zyklus 6	203	199 (98,0)	66	66 (100)
Zyklus 8	182	176 (96,7)	52	51 (98,1)
Zyklus 10	160	156 (97,5)	41	40 (97,6)
Zyklus 12	140	136 (97,1)	35	34 (97,1)
Zyklus 14	118	113 (95,8)	26	26 (100)
Zyklus 16	100	96 (96,0)	24	24 (100)
Zyklus 18	89	88 (98,9)	23	22 (95,7)
Zyklus 20	76	72 (94,7)	21	21 (100)
Zyklus 22	65	62 (95,4)	19	19 (100)
Zyklus 24	63	62 (98,4)	16	15 (93,8)
Zyklus 26	60	60 (100)	14	13 (92,9)
Zyklus 28	53	53 (100)	12	12 (100)
Zyklus 30	50	49 (98,0)	12	12 (100)
Zyklus 32	45	45 (100)	12	12 (100)
Zyklus 34	43	43 (100)	11	10 (90,9)
Zyklus 36	41	39 (95,1)	10	9 (90,0)
Zyklus 38	38	38 (100)	8	7 (87,5)
Zyklus 40	37	37 (100)	8	8 (100)
Zyklus 42	32	32 (100)	8	8 (100)
Zyklus 44	28	28 (100)	8	6 (75,0)
Zyklus 46	23	23 (100)	6	6 (100)
Zyklus 48	18	18 (100)	6	6 (100)
Zyklus 50	10	10 (100)	3	3 (100)
Zyklus 52	5	5 (100)	0	0
Zyklus 54	2	2 (100)	0	0
Behandlungsende	234	197 (84,2)	125	101 (80,8)

EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala; ITT: Intention to Treat

Tabelle 4-32: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant	
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender VAS n (%)	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender VAS n (%)
Baseline	71	67 (94,4)	36	35 (97,2)
Zyklus 2	68	67 (98,5)	34	33 (97,1)
Zyklus 3	58	55 (94,8)	22	20 (90,9)
Zyklus 4	55	55 (100)	20	20 (100)
Zyklus 6	50	50 (100)	19	17 (89,5)
Zyklus 8	46	46 (100)	15	15 (100)
Zyklus 10	41	40 (97,6)	12	12 (100)
Zyklus 12	36	35 (97,2)	12	12 (100)
Zyklus 14	33	32 (97,0)	10	10 (100)
Zyklus 16	28	27 (96,4)	6	6 (100)
Zyklus 18	24	24 (100)	6	6 (100)
Zyklus 20	23	23 (100)	5	4 (80,0)
Zyklus 22	20	18 (90,0)	4	4 (100)
Zyklus 24	18	18 (100)	4	4 (100)
Zyklus 26	18	18 (100)	3	3 (100)
Zyklus 28	18	18 (100)	3	2 (66,7)
Zyklus 30	17	17 (100)	3	3 (100)
Zyklus 32	15	15 (100)	3	3 (100)
Zyklus 34	13	13 (100)	2	2 (100)
Zyklus 36	12	12 (100)	1	1 (100)
Zyklus 38	12	12 (100)	1	1 (100)
Zyklus 40	10	10 (100)	1	1 (100)
Zyklus 42	10	10 (100)	1	1 (100)
Zyklus 44	9	8 (88,9)	1	1 (100)
Zyklus 46	9	9 (100)	1	1 (100)
Zyklus 48	5	5 (100)	1	1 (100)
Zyklus 50	2	2 (100)	0	0
Behandlungsende	61	55 (90,2)	35	32 (91,4)

EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala; ITT: Intention to Treat

Anhand Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 ist ersichtlich, dass sowohl für post- als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen zu nahezu allen Zeitpunkten für über 90% der Patientinnen die EQ-5D VAS vorliegt. Auch zu Behandlungsende sind die Rücklaufquoten mit über 80% hoch.

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

Tabelle 4-33: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen, Palbociclib+Fulvestrant-Arm)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant									
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit	Appetit- losigkeit	Ver- stopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierig- keiten
Baseline	274	272 (99,3)	273 (99,6)	273 (99,6)	272 (99,3)	273 (99,6)	273 (99,6)	272 (99,3)	272 (99,3)	271 (98,9)
Zyklus 2	267	265 (99,3)	265 (99,3)	265 (99,3)	264 (98,9)	265 (99,3)	265 (99,3)	262 (98,1)	263 (98,5)	261 (97,8)
Zyklus 3	232	226 (97,4)	226 (97,4)	226 (97,4)	225 (97,0)	226 (97,4)	226 (97,4)	226 (97,4)	226 (97,4)	226 (97,4)
Zyklus 4	225	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)
Zyklus 6	202	198 (98,0)	198 (98,0)	198 (98,0)	198 (98,0)	198 (98,0)	198 (98,0)	197 (97,5)	197 (97,5)	197 (97,5)
Zyklus 8	182	179 (98,4)	180 (98,9)	180 (98,9)	180 (98,9)	179 (98,4)	180 (98,9)	180 (98,9)	179 (98,4)	180 (98,9)
Zyklus 10	160	157 (98,1)	157 (98,1)	158 (98,8)	157 (98,1)	157 (98,1)	157 (98,1)	158 (98,8)	158 (98,8)	157 (98,1)
Zyklus 12	140	137 (97,9)	137 (97,9)	137 (97,9)	137 (97,9)	137 (97,9)	137 (97,9)	137 (97,9)	137 (97,9)	136 (97,1)
Zyklus 14	118	113 (95,8)	113 (95,8)	113 (95,8)	113 (95,8)	112 (94,9)	113 (95,8)	113 (95,8)	113 (95,8)	113 (95,8)
Zyklus 16	100	96 (96,0)	96 (96,0)	96 (96,0)	96 (96,0)	96 (96,0)	96 (96,0)	96 (96,0)	95 (95,0)	96 (96,0)
Zyklus 18	89	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	86 (96,6)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)
Zyklus 20	75	72 (96,0)	72 (96,0)	72 (96,0)	72 (96,0)	71 (94,7)	71 (94,7)	72 (96,0)	72 (96,0)	72 (96,0)
Zyklus 22	65	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	62 (95,4)	62 (95,4)	62 (95,4)
Zyklus 24	63	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)
Zyklus 26	60	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)
Zyklus 28	53	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)
Zyklus 30	50	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)

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

		Palbociclib+Fulvestrant								
Zeitpunkt	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit	Appetit- losigkeit	Ver- stopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierig- keiten
Zyklus 32	45	45 (100)	45 (100)	45 (100)	45 (100)	45 (100)	45 (100)	45 (100)	45 (100)	45 (100)
Zyklus 34	43	43 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)
Zyklus 36	41	39 (95,1)	39 (95,1)	39 (95,1)	39 (95,1)	39 (95,1)	39 (95,1)	38 (92,7)	38 (92,7)	38 (92,7)
Zyklus 38	38	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)
Zyklus 40	37	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)
Zyklus 42	32	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	32 (100)
Zyklus 44	28	28 (100)	28 (100)	28 (100)	28 (100)	27 (96,4)	28 (100)	28 (100)	28 (100)	28 (100)
Zyklus 46	23	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	22 (95,7)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)
Zyklus 48	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)
Zyklus 50	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Zyklus 52	5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)
Zyklus 54	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Behandlungsende	232	200 (86,2)	200 (86,2)	200 (86,2)	200 (86,2)	200 (86,2)	199 (85,8)	197 (84,9)	197 (84,9)	197 (84,9)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to Treat										

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

Tabelle 4-34: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen, Placebo+Fulvestrant-Arm)

Zeitpunkt	Placebo+Fulvestrant									
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit	Appetit- losigkeit	Ver- stopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierig- keiten
Baseline	136	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)
Zyklus 2	132	131 (99,2)	131 (99,2)	131 (99,2)	131 (99,2)	131 (99,2)	131 (99,2)	131 (99,2)	131 (99,2)	131 (99,2)
Zyklus 3	104	104 (100)	104 (100)	104 (100)	104 (100)	104 (100)	104 (100)	104 (100)	104 (100)	104 (100)
Zyklus 4	89	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	87 (97,8)	87 (97,8)	88 (98,9)	88 (98,9)
Zyklus 6	66	66 (100)	66 (100)	66 (100)	66 (100)	66 (100)	66 (100)	65 (98,5)	65 (98,5)	65 (98,5)
Zyklus 8	52	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)
Zyklus 10	41	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)
Zyklus 12	35	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)
Zyklus 14	26	26 (100)	26 (100)	26 (100)	26 (100)	26 (100)	26 (100)	26 (100)	26 (100)	26 (100)
Zyklus 16	24	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Zyklus 18	23	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)
Zyklus 20	21	21 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)
Zyklus 22	19	19 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)	19 (100)
Zyklus 24	16	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)
Zyklus 26	14	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)
Zyklus 28	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 30	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)

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

		Placebo+Fulvestrant								
Zeitpunkt	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit	Appetit- losigkeit	Ver- stopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierig- keiten
Zyklus 32	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 34	11	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)
Zyklus 36	10	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)
Zyklus 38	7	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)
Zyklus 40	8	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
Zyklus 42	8	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
Zyklus 44	8	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)	6 (75,0)	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)
Zyklus 46	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Zyklus 48	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Zyklus 50	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Behandlungsende	125	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to Treat										

Tabelle 4-35: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen, Palbociclib+Fulvestrant-Arm)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant									
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit	Appetit- losigkeit	Ver- stopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierig- keiten
Baseline	71	69 (97,2)	69 (97,2)	69 (97,2)	69 (97,2)	69 (97,2)	69 (97,2)	68 (95,8)	67 (94,4)	69 (97,2)
Zyklus 2	68	68 (100)	68 (100)	68 (100)	68 (100)	68 (100)	68 (100)	67 (98,5)	67 (98,5)	67 (98,5)
Zyklus 3	58	58 (100)	58 (100)	58 (100)	58 (100)	58 (100)	58 (100)	58 (100)	58 (100)	58 (100)
Zyklus 4	55	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)
Zyklus 6	50	50 (100)	50 (100)	50 (100)	49 (98,0)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)
Zyklus 8	46	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)
Zyklus 10	41	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)
Zyklus 12	36	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)
Zyklus 14	33	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)
Zyklus 16	28	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)
Zyklus 18	24	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Zyklus 20	23	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)
Zyklus 22	19	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	17 (89,5)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)
Zyklus 24	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)
Zyklus 26	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)
Zyklus 28	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)
Zyklus 30	17	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)

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

Palbociclib+Fulvestrant										
Zeitpunkt	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit	Appetit- losigkeit	Ver- stopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierig- keiten
Zyklus 32	15	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	14 (93,3)	15 (100)
Zyklus 34	13	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)
Zyklus 36	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 38	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 40	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Zyklus 42	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Zyklus 44	9	8 (88,9)	8 (88,9)	8 (88,9)	8 (88,9)	8 (88,9)	8 (88,9)	8 (88,9)	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 46	9	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
Zyklus 48	5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)
Zyklus 50	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Behandlungsende	61	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to Treat										

Tabelle 4-36: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen, Placebo+Fulvestrant-Arm)

Zeitpunkt	Placebo+Fulvestrant									
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit	Appetit- losigkeit	Ver- stopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierig- keiten
Baseline	36	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)
Zyklus 2	34	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)
Zyklus 3	22	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)
Zyklus 4	20	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Zyklus 6	19	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)
Zyklus 8	15	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)
Zyklus 10	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 12	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 14	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Zyklus 16	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Zyklus 18	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Zyklus 20	5	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)
Zyklus 22	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
Zyklus 24	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
Zyklus 26	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Zyklus 28	3	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)
Zyklus 30	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)

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

		Placebo+Fulvestrant								
Zeitpunkt	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit	Appetit- losigkeit	Ver- stopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierig- keiten
Zyklus 32	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Zyklus 34	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Zyklus 36	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 38	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 40	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 42	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 44	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 46	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 48	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Behandlungsende	35	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to Treat										

Anhand Tabelle 4-33 bis Tabelle 4-36 ist ersichtlich, dass sowohl für post- als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen zu nahezu allen Zeitpunkten für über 90% der Patientinnen die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 vorliegen. Auch zu Behandlungsende sind die Rücklaufquoten mit über 80% hoch.

Tabelle 4-37: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant					Placebo+Fulvestrant				
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)				Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)			
		Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Symptome im Brustbereich	Symptome im Armbereich	Belastung durch Haar-ausfall ^a		Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Symptome im Brustbereich	Symptome im Armbereich	Belastung durch Haar-ausfall ^a
Baseline	274	273 (99,6)	268 (97,8)	272 (99,3)	96 (35,0)	136	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	47 (34,6)
Zyklus 2	267	264 (98,9)	263 (98,5)	264 (98,9)	96 (36,0)	132	131 (99,2)	129 (97,7)	131 (99,2)	46 (34,8)
Zyklus 3	232	226 (97,4)	225 (97,0)	227 (97,8)	101 (43,5)	104	104 (100)	102 (98,1)	103 (99,0)	44 (42,3)
Zyklus 4	225	216 (96,0)	215 (95,6)	215 (95,6)	87 (38,7)	90	89 (98,9)	89 (98,9)	89 (98,9)	40 (44,4)
Zyklus 6	202	199 (98,5)	195 (96,5)	197 (97,5)	97 (48,0)	66	66 (100)	66 (100)	66 (100)	27 (40,9)
Zyklus 8	182	177 (97,3)	175 (96,2)	177 (97,3)	97 (53,3)	52	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	22 (42,3)
Zyklus 10	160	156 (97,5)	154 (96,2)	156 (97,5)	89 (55,6)	41	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	15 (36,6)
Zyklus 12	140	136 (97,1)	134 (95,7)	136 (97,1)	84 (60,0)	35	35 (100)	35 (100)	35 (100)	12 (34,3)
Zyklus 14	118	113 (95,8)	113 (95,8)	113 (95,8)	66 (55,9)	26	26 (100)	26 (100)	26 (100)	12 (46,2)
Zyklus 16	100	96 (96,0)	93 (93,0)	95 (95,0)	58 (58,0)	24	24 (100)	24 (100)	24 (100)	14 (58,3)
Zyklus 18	89	88 (98,9)	87 (97,8)	88 (98,9)	50 (56,2)	23	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	11 (47,8)
Zyklus 20	75	72 (96,0)	71 (94,7)	72 (96,0)	41 (54,7)	21	21 (100)	21 (100)	21 (100)	11 (52,4)
Zyklus 22	65	63 (96,9)	62 (95,4)	63 (96,9)	36 (55,4)	19	19 (100)	19 (100)	19 (100)	12 (63,2)
Zyklus 24	63	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	36 (57,1)	16	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	10 (62,5)
Zyklus 26	60	60 (100)	59 (98,3)	60 (100)	37 (61,7)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	9 (64,3)
Zyklus 28	53	53 (100)	53 (100)	53 (100)	32 (60,4)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	8 (66,7)

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

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant					Placebo+Fulvestrant				
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)				Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)			
		Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Symptome im Brustbereich	Symptome im Armbereich	Belastung durch Haarausfall ^a		Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Symptome im Brustbereich	Symptome im Armbereich	Belastung durch Haarausfall ^a
Zyklus 30	50	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	34 (68,0)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	5 (41,7)
Zyklus 32	45	45 (100)	45 (100)	45 (100)	28 (62,2)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	6 (50,0)
Zyklus 34	43	43 (100)	43 (100)	43 (100)	26 (60,5)	11	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	6 (54,5)
Zyklus 36	41	39 (95,1)	39 (95,1)	39 (95,1)	20 (48,8)	10	9 (90,0)	8 (80,0)	8 (80,0)	5 (50,0)
Zyklus 38	38	38 (100)	38 (100)	38 (100)	28 (73,7)	7	7 (100)	7 (100)	7 (100)	4 (57,1)
Zyklus 40	37	37 (100)	37 (100)	37 (100)	24 (64,9)	8	8 (100)	8 (100)	8 (100)	4 (50,0)
Zyklus 42	32	32 (100)	32 (100)	32 (100)	17 (53,1)	8	8 (100)	8 (100)	8 (100)	3 (37,5)
Zyklus 44	28	28 (100)	28 (100)	28 (100)	19 (67,9)	8	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)	4 (50,0)
Zyklus 46	23	23 (100)	23 (100)	23 (100)	13 (56,5)	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (50,0)
Zyklus 48	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	12 (66,7)	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83,3)
Zyklus 50	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	9 (90,0)	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	2 (66,7)
Zyklus 52	5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0	0	0	0
Zyklus 54	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	0	0	0	0	0
Behandlungs-ende	231	200 (86,6)	196 (84,8)	198 (85,7)	98 (42,4)	124	104 (83,9)	103 (83,1)	103 (83,1)	34 (27,4)

a: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; ITT: Intention to Treat

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

Tabelle 4-38: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant					Placebo+Fulvestrant				
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)				Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)			
		Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Symptome im Brustbereich	Symptome im Armbereich	Belastung durch Haar-ausfall ^a		Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Symptome im Brustbereich	Symptome im Armbereich	Belastung durch Haar-ausfall ^a
Baseline	71	70 (98,6)	70 (98,6)	70 (98,6)	13 (18,3)	36	36 (100)	36 (100)	36 (100)	9 (25,0)
Zyklus 2	68	68 (100)	68 (100)	68 (100)	19 (27,9)	34	34 (100)	34 (100)	34 (100)	14 (41,2)
Zyklus 3	58	58 (100)	58 (100)	58 (100)	24 (41,4)	22	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	4 (18,2)
Zyklus 4	55	55 (100)	55 (100)	55 (100)	20 (36,4)	20	20 (100)	20 (100)	20 (100)	8 (40,0)
Zyklus 6	50	50 (100)	50 (100)	50 (100)	23 (46,0)	19	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	6 (31,6)
Zyklus 8	46	46 (100)	46 (100)	46 (100)	22 (47,8)	15	15 (100)	15 (100)	15 (100)	6 (40,0)
Zyklus 10	41	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	19 (46,3)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	4 (33,3)
Zyklus 12	36	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	20 (55,6)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	3 (25,0)
Zyklus 14	33	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	17 (51,5)	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	3 (30,0)
Zyklus 16	28	27 (96,4)	26 (92,9)	26 (92,9)	18 (64,3)	6	6 (100)	5 (83,3)	5 (83,3)	3 (50,0)
Zyklus 18	24	24 (100)	24 (100)	24 (100)	11 (45,8)	6	5 (83,3)	5 (83,3)	5 (83,3)	2 (33,3)
Zyklus 20	23	23 (100)	23 (100)	23 (100)	10 (43,5)	5	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	2 (40,0)
Zyklus 22	19	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	7 (36,8)	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	1 (25,0)
Zyklus 24	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	9 (50,0)	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	2 (50,0)
Zyklus 26	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	10 (55,6)	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	0
Zyklus 28	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	9 (50,0)	3	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)

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

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant					Placebo+Fulvestrant				
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)				Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)			
		Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Symptome im Brustbereich	Symptome im Armbereich	Belastung durch Haarausfall ^a		Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Symptome im Brustbereich	Symptome im Armbereich	Belastung durch Haarausfall ^a
Zyklus 30	17	17 (100)	17 (100)	17 (100)	11 (64,7)	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	2 (66,7)
Zyklus 32	15	15 (100)	15 (100)	15 (100)	6 (40,0)	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	2 (66,7)
Zyklus 34	13	13 (100)	13 (100)	13 (100)	8 (61,5)	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Zyklus 36	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	5 (41,7)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Zyklus 38	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	6 (50,0)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Zyklus 40	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	6 (60,0)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Zyklus 42	10	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	4 (40,0)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Zyklus 44	9	8 (88,9)	8 (88,9)	8 (88,9)	4 (44,4)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Zyklus 46	9	9 (100)	9 (100)	9 (100)	4 (44,4)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Zyklus 48	5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (60,0)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Zyklus 50	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (50,0)	0	0	0	0	0
Behandlungsende	61	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	21 (34,4)	35	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	8 (22,9)

a: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; ITT: Intention to Treat

Anhand Tabelle 4-37 und Tabelle 4-38 ist ersichtlich, dass sowohl für post- als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen zu nahezu allen Zeitpunkten für über 90% der Patientinnen die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich des EORTC QLQ-BR23 vorliegen. Auch zu Behandlungsende sind die Rücklaufquoten bei diesen Skalen mit über 80% hoch. Die Fragen zur Skala Belastung durch Haarausfall wurden nur Patientinnen mit Haarausfall gestellt („only if you had any hair loss“), dies erklärt die in Relation zur Anzahl Patientinnen, die noch in der Studie für PRO beobachtet wurden, eher niedrigen Rücklaufquoten von etwa 20% bis 60% im Palbociclib+Fulvestrant-Arm der Studie und 20% bis 40% im Vergleichsarm.

4.3.1.3.4.1 EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS (klinisch signifikante Abnahme um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
EQ-5D VAS					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	168/266 (63,2)	2,9 [2,6; 7,4]	72/132 (54,5)	5,7 [2,8; 10,3]	1,09 [0,82; 1,43] 0,5274
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	37/69 (53,6)	14,3 [2,8; 34,3]	16/34 (47,1)	11,3 [1,8; NE]	0,74 [0,40; 1,36] 0,3067
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
a: basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala					

Hinsichtlich des Endpunkts Symptomatik anhand des EQ-5D VAS ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.4.2 EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Fatigue					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	187/266 (70,3)	1,9 [1,9; 2,8]	79/132 (59,8)	2,8 [1,9; 4,6]	1,15 [0,88; 1,49] 0,2803
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	45/69 (65,2)	3,3 [1,0; 9,1]	22/34 (64,7)	1,9 [1,0; 8,3]	0,87 [0,51; 1,49] 0,6586
Übelkeit und Erbrechen					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	134/266 (50,4)	10,3 [6,5; 15,9]	65/132 (49,2)	6,5 [3,8; 12,0]	0,85 [0,63; 1,15] 0,2992
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	42/69 (60,9)	5,3 [2,1; 18,7]	19/34 (55,9)	2,8 [1,0; NE]	0,92 [0,53; 1,59] 0,8247
Schmerz					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	141/266 (53,0)	9,6 [6,5; 15,9]	78/132 (59,1)	2,8 [2,1; 8,3]	0,63 [0,48; 0,84] 0,0015
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	40/69 (58,0)	10,5 [3,0; 19,4]	18/34 (52,9)	5,1 [1,0; 22,2]	0,58 [0,32; 1,05] 0,0851
Dyspnoe					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	130/266 (48,9)	14,8 [9,1; 21,4]	61/132 (46,2)	7,8 [4,6; 24,9]	0,80 [0,59; 1,09] 0,1608
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	28/69 (40,6)	21,7 [9,4; NE]	14/34 (41,2)	12,3 [1,9; NE]	0,61 [0,32; 1,20] 0,1561

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Schlaflosigkeit					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	145/266 (54,5)	8,6 [6,5; 13,8]	57/132 (43,2)	10,2 [4,7; 18,0]	1,05 [0,77; 1,43] 0,7198
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	30/69 (43,5)	18,7 [6,7; NE]	13/34 (38,2)	40,0 [1,9; 40,0]	0,85 [0,44; 1,67] 0,6967
Appetitlosigkeit					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	127/266 (47,7)	18,2 [9,0; 25,0]	54/132 (40,9)	14,5 [6,6; 41,6]	1,00 [0,73; 1,38] 0,9948
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	38/69 (55,1)	16,1 [7,1; 28,8]	12/34 (35,3)	NE [4,6; NE]	1,12 [0,58; 2,18] 0,6387
Verstopfung					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	126/266 (47,4)	8,5 [4,9; 23,5]	53/132 (40,2)	19,3 [5,7; NE]	1,02 [0,74; 1,41] 0,8503
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	35/69 (50,7)	8,5 [3,2; 41,9]	17/34 (50,0)	12,2 [1,9; 21,8]	0,91 [0,50; 1,64] 0,7538
Diarrhö					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	112/266 (42,1)	15,9 [12,3; 23,0]	45/132 (34,1)	17,7 [8,3; NE]	1,00 [0,71; 1,42] 0,9653
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	32/69 (46,4)	16,1 [3,1; NE]	12/34 (35,3)	27,6 [12,3; NE]	1,12 [0,57; 2,19] 0,7206
Finanzielle Schwierigkeiten					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	72/266 (27,1)	NE [35,8; NE]	31/132 (23,5)	25,1 [14,5; NE]	0,91 [0,60; 1,40] 0,6748
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	20/69 (29,0)	37,9 [20,9; NE]	12/34 (35,3)	21,8 [8,5; NE]	0,60 [0,29; 1,23] 0,1672

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
a: basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weist in der Population der postmenopausalen Patientinnen bei Betrachtung des HR für das Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,63 [0,48; 0,84]; 0,0015). Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich ebenfalls ein numerischer Vorteil gleicher Größe, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,58 [0,32; 1,05]; 0,0851).

In Hinblick auf die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten zeigen sich sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.4.3 EORTC QLQ-BR23

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	148/266 (55,6)	7,4 [5,1; 10,6]	46/132 (34,8)	NE [8,3; NE]	1,40 [1,00; 1,96] 0,0421
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	35/69 (50,7)	10,9 [6,4; 20,9]	15/34 (44,1)	6,6 [2,8; 45,6]	0,91 [0,48; 1,70] 0,8076
Symptome im Brustbereich					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	80/266 (30,1)	37,9 [27,2; NE]	32/132 (24,2)	NE [15,9; NE]	0,96 [0,63; 1,45] 0,8508
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	17/69 (24,6)	NE [33,8; NE]	8/34 (23,5)	NE [7,9; NE]	0,76 [0,32; 1,80] 0,5447
Symptome im Armbereich					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	144/266 (54,1)	10,4 [6,9; 14,0]	69/132 (52,3)	6,2 [2,8; 8,3]	0,81 [0,60; 1,08] 0,1634
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	38/69 (55,1)	7,4 [2,8; 12,9]	19/34 (55,9)	5,1 [1,9; 12,2]	0,79 [0,45; 1,40] 0,4354
Belastung durch Haarausfall^c					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	37/266 (13,9)	NE [NE; NE]	11/132 (8,3)	NE [NE; NE]	1,43 [0,72; 2,81] 0,2996
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	7/69 (10,1)	NE [NE; NE]	0/34 (0)	NE [NE; NE]	RR: 7,50 [0,44; 127,58] 0,1634

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
a: Basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
c: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall.					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 weist in der Population der postmenopausalen Patientinnen bei Betrachtung des HR für das Symptom Nebenwirkungen der systemischen Therapie einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,40 [1,00; 1,96]; 0,0421), welcher jedoch nicht fazitrelevant ist. In der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

In Hinblick auf Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigen sich sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

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

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 – RCT

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 - RCT

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	<p>Der Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie.</p> <p><u>Anhand des EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]), einer globalen Lebensqualitäts-Subskala und fünf Einzel-Skalen zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot [Dyspnoe], Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommene finanziellen Schwierigkeiten der Behandlung.</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus • Rollenfunktion • Körperliche Funktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion <p>Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen und die symptomorientierten Skalen und eine 7-Punkt-Skala für die Skalen für die Globale Gesundheit und globale Lebensqualität. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen/Lebensqualität, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome.</p> <p>Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zur Baseline der einzelnen Symptomskalen dargestellt (86).</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wird für Patientinnen des PRO-Analysesets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.</p> <p><u>Anhand des EORTC QLQ-BR23</u></p> <p>Der EORTC QLQ-BR23 ist ein 23-Punkte Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30, das aus 4 Funktionsskalen besteht (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) sowie 4 Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall)</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperbild • Sexuelle Aktivität • Freude an Sex

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zukunftsperspektive <p>Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen und die symptomorientierten Skalen. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome.</p> <p>Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zur Baseline der einzelnen Symptomskalen dargestellt. Die Differenz von 10 Punkten entspricht der Höhe der MID des EORTC QLQ-C30 und wurde für den EORTC BR-23 in der Indikation Brustkrebs mehrfach seitens des G-BA akzeptiert (100-102).</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p> <p>Der EORTC QLQ-BR23 wird für Patientinnen des PRO-Analysesets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen.</p> <p>Datenschnitt für alle Analysen zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der 13.04.2018.</p>
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimal Important Difference; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität über die verschiedenen Messinstrumente hinweg, da die Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials für alle Messinstrumente in gleicher Weise gelten. Daher wird eine zusammenfassende Einschätzung als sinnvoll erachtet.

Die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 waren vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 des Zyklus 1 bis 4, dann an Tag 1 jedes zweiten weiteren Zyklus beginnend mit 6, 8, 10 etc. und zur letzten Untersuchung am Ende der Behandlung von den Patientinnen auszufüllen. Dabei sollte das Ausfüllen des Fragebogens in der Klinik am Tag der Untersuchung jeweils vor den weiteren studienbezogenen Untersuchungen stattfinden.

Es wurden Skalenwerte für die Scores zur Symptomatik bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berechnet und, entsprechend dem durch die EORTC bereitgestellten Scoring Manual, in die Analyse mit einbezogen, wenn mindestens die Hälfte der Fragen in der jeweiligen Skala der Fragebögen beantwortet worden waren (103). Ansonsten wurden die Skalenwerte der Scores als fehlend betrachtet.

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bewertung der jeweiligen Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-BR23 zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-44 bis Tabelle 4-47 dargestellt. Für alle Zyklen nach Baseline wurde die Anzahl der Patientinnen mit evaluierbarer Skala in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patientinnen des ITT-Analysesets gesetzt. Dies entspricht der Anzahl der Patientinnen, bei denen eine Erhebung der PRO-Instrumente protokollgemäß vorgesehen war. Der Rücklauf der Fragebögen ist zu allen Zeitpunkten mit Werten von zumeist über 90% sehr hoch. Auch zu Behandlungsende sind die Rücklaufquoten beim Großteil der betrachteten Skalen mit über 80% hoch.

Die Auswertungen erfolgen basierend auf dem PRO-Analyseset. Dieses beinhaltet alle Patientinnen, bei denen sowohl eine Baseline-Bewertung als auch mindestens eine Post-Baseline-Bewertung vorliegt. Für die Berechnung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores ist das Vorliegen dieser Messungen eine Voraussetzung, damit entspricht das PRO-Analyseset für diese Analysen dem ITT-Analyseset.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde an allen Patientinnen erhoben, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt vor Behandlungsende eine Beurteilung der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hatten (PRO-Analyseset). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-3 als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-44: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant							Placebo+Fulvestrant						
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)						Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)					
		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Baseline	274	272 (99,3)	272 (99,3)	272 (99,3)	272 (99,3)	272 (99,3)	272 (99,3)	136	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)	135 (99,3)
Zyklus 2	267	263 (98,5)	264 (98,9)	263 (98,5)	263 (98,5)	263 (98,5)	263 (98,5)	132	131 (99,2)	130 (98,5)	131 (99,2)	131 (99,2)	131 (99,2)	131 (99,2)
Zyklus 3	232	226 (97,4)	226 (97,4)	226 (97,4)	225 (97,0)	226 (97,4)	226 (97,4)	104	103 (99,0)	103 (99,0)	103 (99,0)	104 (100)	104 (100)	104 (100)
Zyklus 4	225	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	217 (96,4)	89	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)
Zyklus 6	202	197 (97,5)	198 (98,0)	198 (98,0)	197 (97,5)	197 (97,5)	197 (97,5)	66	65 (98,5)	66 (100)	66 (100)	65 (98,5)	65 (98,5)	65 (98,5)
Zyklus 8	182	180 (98,9)	180 (98,9)	180 (98,9)	180 (98,9)	180 (98,9)	180 (98,9)	52	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)	51 (98,1)
Zyklus 10	160	158 (98,8)	158 (98,8)	157 (98,1)	158 (98,8)	158 (98,8)	158 (98,8)	41	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)
Zyklus 12	140	136 (97,1)	137 (97,9)	137 (97,9)	136 (97,1)	136 (97,1)	136 (97,1)	35	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)
Zyklus 14	118	113 (95,8)	112 (94,9)	113 (95,8)	113 (95,8)	113 (95,8)	113 (95,8)	26	26 (100)	26 (100)	25 (96,2)	26 (100)	26 (100)	26 (100)
Zyklus 16	100	96 (96,0)	96 (96,0)	96 (96,0)	96 (96,0)	96 (96,0)	96 (96,0)	24	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)

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

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant							Placebo+Fulvestrant						
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)						Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)					
		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Zyklus 18	89	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	88 (98,9)	23	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)	22 (95,7)
Zyklus 20	75	72 (96,0)	72 (96,0)	72 (96,0)	72 (96,0)	72 (96,0)	72 (96,0)	21	21 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	21 (100)
Zyklus 22	65	62 (95,4)	63 (96,9)	63 (96,9)	62 (95,4)	62 (95,4)	62 (95,4)	19	19 (100)	19 (100)	18 (94,7)	19 (100)	19 (100)	19 (100)
Zyklus 24	63	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	62 (98,4)	16	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)	15 (93,8)
Zyklus 26	60	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)	13 (92,9)
Zyklus 28	53	53 (100)	52 (98,1)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 30	50	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	49 (98,0)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 32	45	45 (100)	45 (100)	45 (100)	45 (100)	45 (100)	45 (100)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 34	43	43 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)	43 (100)	11	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)	10 (90,9)
Zyklus 36	41	38 (92,7)	39 (95,1)	39 (95,1)	38 (92,7)	38 (92,7)	38 (92,7)	10	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)	9 (90,0)
Zyklus 38	38	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	7	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)

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

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant							Placebo+Fulvestrant							
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)						Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)						
		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion	
Zyklus 40	37	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	8	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
Zyklus 42	32	32 (100)	32 (100)	31 (96,9)	32 (100)	32 (100)	32 (100)	8	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
Zyklus 44	28	28 (100)	28 (100)	28 (100)	28 (100)	28 (100)	28 (100)	8	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)	7 (87,5)
Zyklus 46	23	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Zyklus 48	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Zyklus 50	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Zyklus 52	5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Zyklus 54	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Behandlungsende	232	197 (84,9)	199 (85,8)	199 (85,8)	197 (84,9)	197 (84,9)	197 (84,9)	125	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)	104 (83,2)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to Treat															

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

Tabelle 4-45: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant							Placebo+Fulvestrant						
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)						Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)					
		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Baseline	71	69 (97,2)	68 (95,8)	69 (97,2)	69 (97,2)	69 (97,2)	69 (97,2)	36	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)	35 (97,2)
Zyklus 2	68	67 (98,5)	68 (100)	68 (100)	67 (98,5)	67 (98,5)	67 (98,5)	34	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)	33 (97,1)
Zyklus 3	58	58 (100)	58 (100)	58 (100)	58 (100)	58 (100)	58 (100)	22	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)	20 (90,9)
Zyklus 4	55	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	55 (100)	20	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Zyklus 6	50	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	19	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)
Zyklus 8	46	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)	15	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	14 (93,3)
Zyklus 10	41	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	40 (97,6)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 12	36	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	34 (94,4)	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Zyklus 14	33	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	32 (97,0)	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Zyklus 16	28	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)

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

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant							Placebo+Fulvestrant						
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)						Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)					
		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Zyklus 18	24	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Zyklus 20	23	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	5	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)
Zyklus 22	19	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	18 (94,7)	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
Zyklus 24	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
Zyklus 26	18	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Zyklus 28	18	18 (100)	17 (94,4)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	3	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (66,7)
Zyklus 30	17	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Zyklus 32	15	15 (100)	15 (100)	14 (93,3)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Zyklus 34	13	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Zyklus 36	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 38	12	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)

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

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant							Placebo+Fulvestrant							
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)						Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)						
		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion		Globaler Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion	
Zyklus 40	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 42	10	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 44	9	8 (88,9)	8 (88,9)	8 (88,9)	7 (77,8)	7 (77,8)	8 (88,9)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 46	9	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 48	5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 50	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Behandlungsende	61	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	55 (90,2)	35	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)	32 (91,4)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to Treat

Anhand Tabelle 4-44, Tabelle 4-33 und Tabelle 4-45 ist ersichtlich, dass sowohl für post- als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen zu nahezu allen Zeitpunkten für über 90% der Patientinnen die Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 vorliegen. Auch zu Behandlungsende sind die Rücklaufquoten mit über 80% hoch.

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

Tabelle 4-46: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, postmenopausale Patientinnen)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant					Placebo+Fulvestrant				
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)				Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)			
		Körperbild	Sexuelle Aktivität	Freude an Sex ^a	Zukunftsperspektive		Körperbild	Sexuelle Aktivität	Freude an Sex ^a	Zukunftsperspektive
Baseline	274	272 (99,3)	260 (94,9)	102 (37,2)	271 (98,9)	136	134 (98,5)	133 (97,8)	56 (41,2)	135 (99,3)
Zyklus 2	267	264 (98,9)	255 (95,5)	97 (36,3)	262 (98,1)	132	130 (98,5)	130 (98,5)	48 (36,4)	130 (98,5)
Zyklus 3	232	226 (97,4)	216 (93,1)	76 (32,8)	224 (96,6)	104	103 (99,0)	103 (99,0)	36 (34,6)	102 (98,1)
Zyklus 4	225	216 (96,0)	198 (88,0)	78 (34,7)	215 (95,6)	90	88 (97,8)	88 (97,8)	32 (35,6)	88 (97,8)
Zyklus 6	202	199 (98,5)	180 (89,1)	72 (35,6)	198 (98,0)	66	65 (98,5)	63 (95,5)	19 (28,8)	65 (98,5)
Zyklus 8	182	177 (97,3)	164 (90,1)	58 (31,9)	177 (97,3)	52	51 (98,1)	48 (92,3)	17 (32,7)	51 (98,1)
Zyklus 10	160	156 (97,5)	143 (89,4)	53 (33,1)	156 (97,5)	41	40 (97,6)	37 (90,2)	12 (29,3)	40 (97,6)
Zyklus 12	140	136 (97,1)	123 (87,9)	46 (32,9)	135 (96,4)	35	35 (100)	33 (94,3)	11 (31,4)	35 (100)
Zyklus 14	118	113 (95,8)	102 (86,4)	34 (28,8)	113 (95,8)	26	26 (100)	25 (96,2)	9 (34,6)	26 (100)
Zyklus 16	100	96 (96,0)	85 (85,0)	25 (25,0)	96 (96,0)	24	24 (100)	23 (95,8)	12 (50,0)	24 (100)
Zyklus 18	89	88 (98,9)	79 (88,8)	20 (22,5)	88 (98,9)	23	22 (95,7)	20 (87,0)	6 (26,1)	22 (95,7)
Zyklus 20	75	71 (94,7)	65 (86,7)	18 (24,0)	72 (96,0)	21	21 (100)	20 (95,2)	7 (33,3)	21 (100)
Zyklus 22	65	63 (96,9)	58 (89,2)	16 (24,6)	63 (96,9)	19	19 (100)	19 (100)	8 (42,1)	19 (100)
Zyklus 24	63	62 (98,4)	55 (87,3)	16 (25,4)	62 (98,4)	16	15 (93,8)	14 (87,5)	4 (25,0)	15 (93,8)
Zyklus 26	60	60 (100)	53 (88,3)	15 (25,0)	59 (98,3)	14	13 (92,9)	13 (92,9)	3 (21,4)	13 (92,9)
Zyklus 28	53	53 (100)	47 (88,7)	12 (22,6)	53 (100)	12	12 (100)	12 (100)	4 (33,3)	12 (100)
Zyklus 30	50	49 (98,0)	44 (88,0)	13 (26,0)	49 (98,0)	12	12 (100)	12 (100)	3 (25,0)	12 (100)
Zyklus 32	45	45 (100)	42 (93,3)	8 (17,8)	45 (100)	12	12 (100)	12 (100)	5 (41,7)	12 (100)

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

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant					Placebo+Fulvestrant				
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)				Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)			
		Körperbild	Sexuelle Aktivität	Freude an Sex ^a	Zukunftsperspektive		Körperbild	Sexuelle Aktivität	Freude an Sex ^a	Zukunftsperspektive
Zyklus 34	43	43 (100)	38 (88,4)	8 (18,6)	43 (100)	11	10 (90,9)	10 (90,9)	3 (27,3)	10 (90,9)
Zyklus 36	41	39 (95,1)	35 (85,4)	8 (19,5)	38 (92,7)	10	9 (90,0)	9 (90,0)	5 (50,0)	9 (90,0)
Zyklus 38	38	38 (100)	34 (89,5)	10 (26,3)	38 (100)	7	7 (100)	7 (100)	3 (42,9)	7 (100)
Zyklus 40	37	37 (100)	34 (91,9)	7 (18,9)	37 (100)	8	8 (100)	8 (100)	3 (37,5)	8 (100)
Zyklus 42	32	32 (100)	30 (93,8)	7 (21,9)	32 (100)	8	8 (100)	8 (100)	3 (37,5)	7 (87,5)
Zyklus 44	28	28 (100)	26 (92,9)	6 (21,4)	28 (100)	8	7 (87,5)	7 (87,5)	5 (62,5)	7 (87,5)
Zyklus 46	23	23 (100)	21 (91,3)	7 (30,4)	23 (100)	6	6 (100)	6 (100)	3 (50,0)	6 (100)
Zyklus 48	18	18 (100)	16 (88,9)	5 (27,8)	18 (100)	6	6 (100)	6 (100)	2 (33,3)	6 (100)
Zyklus 50	10	10 (100)	8 (80,0)	3 (30,0)	10 (100)	3	3 (100)	3 (100)	1 (33,3)	3 (100)
Zyklus 52	5	5 (100)	4 (80,0)	3 (60,0)	5 (100)	0	0	0	0	0
Zyklus 54	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	0	0	0	0	0
Behandlungsende	231	200 (86,6)	189 (81,8)	67 (29,0)	199 (86,1)	124	103 (83,1)	98 (79,0)	33 (26,6)	103 (83,1)

a: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit aktivem Sexualleben.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; ITT: Intention to Treat

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

Tabelle 4-47: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, ITT-Analyseset, prä-/perimenopausale Patientinnen)

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant					Placebo+Fulvestrant				
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)				Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)			
		Körperbild	Sexuelle Aktivität	Freude an Sex ^a	Zukunfts- perspektive		Körperbild	Sexuelle Aktivität	Freude an Sex ^a	Zukunfts- perspektive
Baseline	71	69 (97,2)	68 (95,8)	41 (57,7)	69 (97,2)	36	35 (97,2)	36 (100)	9 (25,0)	35 (97,2)
Zyklus 2	68	68 (100)	68 (100)	35 (51,5)	68 (100)	34	34 (100)	34 (100)	10 (29,4)	34 (100)
Zyklus 3	58	58 (100)	57 (98,3)	30 (51,7)	58 (100)	22	20 (90,9)	20 (90,9)	5 (22,7)	19 (86,4)
Zyklus 4	55	55 (100)	54 (98,2)	31 (56,4)	55 (100)	20	20 (100)	20 (100)	5 (25,0)	20 (100)
Zyklus 6	50	50 (100)	49 (98,0)	29 (58,0)	50 (100)	19	18 (94,7)	18 (94,7)	5 (26,3)	18 (94,7)
Zyklus 8	46	46 (100)	45 (97,8)	26 (56,5)	46 (100)	15	15 (100)	15 (100)	5 (33,3)	15 (100)
Zyklus 10	41	40 (97,6)	40 (97,6)	23 (56,1)	40 (97,6)	12	12 (100)	12 (100)	1 (8,3)	12 (100)
Zyklus 12	36	35 (97,2)	35 (97,2)	18 (50,0)	35 (97,2)	12	12 (100)	12 (100)	4 (33,3)	12 (100)
Zyklus 14	33	32 (97,0)	32 (97,0)	19 (57,6)	32 (97,0)	10	10 (100)	10 (100)	2 (20,0)	10 (100)
Zyklus 16	28	27 (96,4)	27 (96,4)	15 (53,6)	27 (96,4)	6	6 (100)	6 (100)	3 (50,0)	6 (100)
Zyklus 18	24	24 (100)	24 (100)	11 (45,8)	24 (100)	6	5 (83,3)	5 (83,3)	3 (50,0)	5 (83,3)
Zyklus 20	23	23 (100)	23 (100)	9 (39,1)	23 (100)	5	4 (80,0)	4 (80,0)	2 (40,0)	4 (80,0)
Zyklus 22	19	18 (94,7)	18 (94,7)	9 (47,4)	18 (94,7)	4	4 (100)	4 (100)	2 (50,0)	4 (100)
Zyklus 24	18	18 (100)	18 (100)	13 (72,2)	18 (100)	4	4 (100)	3 (75,0)	3 (75,0)	4 (100)
Zyklus 26	18	18 (100)	18 (100)	9 (50,0)	18 (100)	3	3 (100)	3 (100)	2 (66,7)	3 (100)
Zyklus 28	18	18 (100)	18 (100)	12 (66,7)	18 (100)	3	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 30	17	17 (100)	17 (100)	10 (58,8)	17 (100)	3	3 (100)	3 (100)	1 (33,3)	3 (100)
Zyklus 32	15	15 (100)	15 (100)	9 (60,0)	15 (100)	3	3 (100)	3 (100)	2 (66,7)	3 (100)

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

Zeitpunkt	Palbociclib+Fulvestrant					Placebo+Fulvestrant				
	Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)				Patientinnen in der Studie N	Patientinnen mit vorliegender Skala n (%)			
		Körperbild	Sexuelle Aktivität	Freude an Sex ^a	Zukunfts-perspektive		Körperbild	Sexuelle Aktivität	Freude an Sex ^a	Zukunfts-perspektive
Zyklus 34	13	13 (100)	12 (92,3)	7 (53,8)	13 (100)	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Zyklus 36	12	12 (100)	12 (100)	5 (41,7)	12 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 38	12	12 (100)	12 (100)	7 (58,3)	12 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 40	10	10 (100)	10 (100)	6 (60,0)	10 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 42	10	9 (90,0)	9 (90,0)	3 (30,0)	9 (90,0)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 44	9	8 (88,9)	8 (88,9)	1 (11,1)	8 (88,9)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 46	9	9 (100)	9 (100)	5 (55,6)	9 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 48	5	5 (100)	5 (100)	3 (60,0)	5 (100)	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Zyklus 50	2	2 (100)	2 (100)	0	2 (100)	0	0	0	0	0
Behandlungs- ende	61	55 (90,2)	53 (86,9)	23 (37,7)	55 (90,2)	35	32 (91,4)	31 (88,6)	5 (14,3)	32 (91,4)

a: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit aktivem Sexualleben.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; ITT: Intention to Treat

Anhand Tabelle 4-46, Tabelle 4-33 und Tabelle 4-47 ist ersichtlich, dass sowohl für post- als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen zu nahezu allen Zeitpunkten für über 90% der Patientinnen die Skalen Körperbild, Sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-C30 vorliegen. Auch zu Behandlungsende sind die Rücklaufquoten bei diesen Skalen mit über 80% hoch. Die Fragen zur Skala Freude an Sex wurden nur Patientinnen mit aktivem Sexualleben gestellt, dies erklärt die in Relation zur Anzahl Patientinnen, die noch in der Studie für PRO beobachtet wurden, eher niedrigen Rücklaufquoten von etwa 20% bis 60% im Palbociclib+Fulvestrant-Arm der Studie und 20% bis 40% im Vergleichsarm.

4.3.1.3.5.1 EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Globaler Gesundheitsstatus					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	158/266 (59,4)	6,7 [4,7; 10,2]	76/132 (57,6)	4,6 [2,8; 6,7]	0,79 [0,60; 1,05] 0,1154
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	39/69 (56,5)	6,6 [3,0; 17,6]	19/34 (55,9)	11,3 [1,9; 14,1]	0,81 [0,47; 1,41] 0,4564
Rollenfunktion					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	149/266 (56,0)	6,9 [4,6; 12,2]	71/132 (53,8)	5,4 [2,8; 8,6]	0,89 [0,67; 1,19] 0,4424
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	35/69 (50,7)	11,4 [5,1; 28,1]	18/34 (52,9)	2,9 [1,9; 14,1]	0,66 [0,37; 1,18] 0,1720
Körperliche Funktion					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	112/266 (42,1)	19,8 [15,9; 34,2]	46/132 (34,8)	21,3 [10,8; NE]	1,00 [0,70; 1,41] 0,9923
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	30/69 (43,5)	24,3 [8,9; NE]	12/34 (35,3)	13,5 [4,6; NE]	0,97 [0,49; 1,92] 0,9396

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Emotionale Funktion					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	123/266 (46,2)	15,9 [10,2; 30,6]	64/132 (48,5)	7,8 [4,6; 14,5]	0,74 [0,54; 1,00] 0,0507
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	32/69 (46,4)	14,1 [6,4; NE]	13/34 (38,2)	34,4 [1,9; 34,4]	0,81 [0,42; 1,57] 0,5420
Kognitive Funktion					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	150/266 (56,4)	6,5 [3,7; 14,0]	68/132 (51,5)	6,5 [4,0; 10,3]	0,99 [0,74; 1,33] 0,9800
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	41/69 (59,4)	6,7 [2,8; 11,5]	21/34 (61,8)	1,9 [1,9; 4,6]	0,58 [0,34; 1,01] 0,0552
Soziale Funktion					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	141/266 (53,0)	13,8 [6,2; 17,4]	61/132 (46,2)	10,2 [4,5; 17,7]	0,91 [0,67; 1,24] 0,5905
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	37/69 (53,6)	11,4 [3,0; 36,8]	13/34 (38,2)	NE [1,9; NE]	1,13 [0,60; 2,14] 0,6743
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
a: Basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen in keiner der Skalen signifikante Unterschiede, jedoch auch auf Basis des aktuellen Datenschnitts weiterhin insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen bei der Skala Emotionale Funktion deutliche numerische Vorteile der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.5.2 EORTC QLQ-BR23

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Körperbild					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	113/266 (42,5)	17,5 [10,8; 28,5]	49/132 (37,1)	14,5 [6,4; NE]	0,93 [0,66; 1,30] 0,6567
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	33/69 (47,8)	12,1 [4,7; NE]	11/34 (32,4)	12,4 [2,8; NE]	1,20 [0,59; 2,41] 0,6270
Sexuelle Aktivität					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	74/266 (27,8)	NE [NE; NE]	35/132 (26,5)	NE [25,1; NE]	0,93 [0,62; 1,40] 0,7567
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	26/69 (37,7)	17,7 [8,5; NE]	9/34 (26,5)	23,0 [8,7; 23,0]	1,31 [0,60; 2,86] 0,5010
Freude an Sex					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	36/266 (13,5)	NE [NE; NE]	12/132 (9,1)	NE [NE; NE]	1,30 [0,67; 2,50] 0,4329
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	23/69 (33,3)	36,8 [8,5; NE]	5/34 (14,7)	NE [13,8; NE]	1,77 [0,66; 4,75] 0,2487
Zukunftsperspektive					
Postmenopausale Patientinnen PRO-Analyseset	95/266 (35,7)	41,9 [18,0; NE]	49/132 (37,1)	14,5 [8,3; NE]	0,73 [0,52; 1,04] 0,0804
Prä-/peri-menopausale Patientinnen PRO-Analyseset	27/69 (39,1)	19,8 [13,0; NE]	9/34 (26,5)	15,8 [2,8; NE]	1,06 [0,49; 2,30] 0,8724

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
a: Basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 zeigt sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen in keiner der Skalen signifikante Unterschiede.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

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

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - RCT

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	<p>UE wurden gemäß MedDRA, Version 15.1 kodiert. Die Daten zu den UE wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.0, dargestellt. Patientinnen, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE-Grad gezählt. Berichtet werden UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind.</p> <p>Progressassozierte Ereignisse werden in der Analyse nicht berücksichtigt. Als zweifelsfrei mit einem Progress der Grunderkrankung assoziiert wurde nur der PT Breast Cancer aus der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) identifiziert^a.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Dargestellt werden jeweils Anzahl/Anteil Patientinnen, sowie der Schätzer, KI und p-Wert für HR. Sollte das HR aufgrund zu weniger Ereignisse nicht berechenbar sein, so wird das RR dargestellt.</p> <p>Folgende Endpunkte werden im Rahmen der UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate der Patientinnen mit mindestens einem SUE - Gesamtrate der Patientinnen, die die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen haben (Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo und Fulvestrant, Abbruch von Palbociclib/Placebo, Abbruch von Fulvestrant) - Gesamtrate der Patientinnen mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 - Häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT - Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT (Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo und Fulvestrant, Abbruch von Palbociclib/Placebo, Abbruch von Fulvestrant) - Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT - Häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT - UE von besonderem Interesse (gemäß Protokoll der Studie PALOMA-3) <ul style="list-style-type: none"> - Febrile Neutropenie - Neutropenische Sepsis - Neutropenische Infektion - Erkrankungen der Linse (SMQ) - Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ) - Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ) <p>Häufige UE werden für jede betrachtete Population getrennt identifiziert und daher jeweils nur für die Population dargestellt, in der die Häufigkeit den genannten Schwellenwert überschritten hat.</p> <p>Häufigkeitstabellen aller in der Studie aufgetretenen UE nach SOC/PT sowie CTCAE-Grad sind Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Datenschnitt für alle Analysen zu UE ist der 13.04.2018.</p>
	<p>a: Der PT Breast Cancer trat lediglich bei einer Patientin auf. Da dies in keiner der betrachteten UE-Endpunktkategorien das erste Ereignis war, hat dies keinen Einfluss auf die Analysen der Zeit bis zum jeweils betrachteten Endpunkt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

In der Studie PALOMA-3 wurden folgende UE von besonderem Interesse präspezifiziert und daher im Dossier dargestellt:

1. Febrile Neutropenie (PT), neutropenische Sepsis (PT), neutropenische Infektion (PT)
2. Erkrankungen der Linse (standardisierte MedDRA-Abfrage [Standardized MedDRA Query, SMQ])
3. Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ)
4. Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ)

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Die Endpunkterheber sowie die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die UE wurden während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Durch die durchschnittlich längere Behandlungsdauer mit der Kombinationstherapie

im Palbociclib+Fulvestrant-Arm ergibt sich eine längere Beobachtungszeit für Patientinnen in diesem Arm. Dadurch könnten die Ergebnisse der rohen Raten zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Dieser möglichen Verzerrung wird durch die Darstellung und Interpretation von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2 zur Methodik).

Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-3 als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
SUE					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	57/274 (20,8)	NE [40,5; NE]	26/136 (19,1)	NE [26,2; NE]	0,77 [0,48; 1,24] 0,2798
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	15/71 (21,1)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [7,9; NE]	0,82 [0,33; 2,04] 0,6637
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant aufgrund UE					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	13/274 (4,7)	NE [NE; NE]	8/136 (5,9)	NE [NE; NE]	0,56 [0,23; 1,37] 0,1813
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	3/71 (4,2)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 3,60 [0,19; 67,81] 0,3929

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Abbruch der Therapie mit Palbociclib/Placebo aufgrund UE					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	19/274 (6,9)	NE [NE; NE]	9/136 (6,6)	NE [NE; NE]	0,73 [0,33; 1,62] 0,4173
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	5/71 (7,0)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 5,65 [0,32; 99,48] 0,2365
Abbruch der Therapie mit Fulvestrant aufgrund UE					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	13/274 (4,7)	NE [NE; NE]	8/136 (5,9)	NE [NE; NE]	0,56 [0,23; 1,37] 0,1813
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	5/71 (7,0)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 5,65 [0,32; 99,48] 0,2365
UE mit CTCAE-Grad ≥3					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	215/274 (78,5)	1,0 [0,9; 1,2]	39/136 (28,7)	33,2 [20,7; NE]	4,54 [3,22; 6,41] <0,0001
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	63/71 (88,7)	0,6 [0,5; 1,0]	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	5,90 [2,91; 11,95] <0,0001
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
a: Basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszerale Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Bei einer medianen Beobachtungszeit von 12 Monaten in beiden Patientenpopulationen des Palbociclib+Fulvestrant-Arms und 5 Monaten (postmenopausale Patientinnen) bzw. 6 Monaten (prä-/perimenopausale Patientinnen) im Vergleichsarm traten bei nahezu allen Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm (postmenopausale Patientinnen 98,5%, prä-/perimenopausale Patientinnen 100%) und bei über 90% der Patientinnen im Vergleichsarm (postmenopausale Patientinnen 92,6%, prä-/perimenopausale Patientinnen 97,2%) unerwünschte Ereignisse auf (siehe Anhang 4-G). Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen und der damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit im Behandlungsarm mit Palbociclib aufgrund der längeren

Beobachtungszeit auch eine höhere Rate an Ereignissen zu beobachten, werden Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zum ersten Ereignis von Interesse betrachtet. Häufige UE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-56 dargestellt.

SUE traten unabhängig vom Menopausenstatus in beiden Behandlungsarmen bei etwa 20% der Patientinnen auf. Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant, der jedoch keine statistische Signifikanz zeigt. Häufige SUE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-53 dargestellt.

Therapieabbrüche aufgrund UE traten insgesamt wenige ($\leq 7\%$) auf. Unabhängig von der Operationalisierung des Therapieabbruchs (Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo und Fulvestrant, Abbruch von Palbociclib/Placebo, Abbruch von Fulvestrant) zeigten sich sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Häufige UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT, sind in Tabelle 4-54 dargestellt.

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten häufiger im Behandlungsarm mit Palbociclib+Fulvestrant auf. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]; p-Wert: postmenopausale Patientinnen 4,54 [3,22; 6,41]; $<0,0001$; prä-/perimenopausale Patientinnen 5,90 [2,91; 11,95]; $<0,0001$). Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT sind in Tabelle 4-55 dargestellt.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	10/274 (3,6)	NE [NE; NE]	2/136 (1,5)	NE [NE; NE]	1,80 [0,39; 8,27] 0,4452
Prä-/perimenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	5/71 (7,0)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	0,93 [0,17; 4,97] 0,9299
PT: Fieber					
Prä-/perimenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 1,01 [0,10; 10,81] 0,9908

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Progression einer Erkrankung					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
PT: Schmerz					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	8/274 (2,9)	NE [NE; NE]	7/136 (5,1)	NE [NE; NE]	0,44 [0,16; 1,24] 0,1127
PT: Pleuraerguss					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/274 (0,7)	NE [NE; NE]	3/136 (2,2)	NE [NE; NE]	RR: 0,33 [0,06; 1,96] 0,2226
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	6/274 (2,2)	NE [NE; NE]	0/136 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 6,48 [0,37; 114,12] 0,2019
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
PT: Febrile Neutropenie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	8/274 (2,9)	NE [NE; NE]	3/136 (2,2)	NE [NE; NE]	0,84 [0,21; 3,30] 0,8019

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,51 [0,03; 7,87] 0,6274
PT: Ösophagusstenose					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	5/274 (1,8)	NE [NE; NE]	3/136 (2,2)	NE [NE; NE]	0,47 [0,11; 1,97] 0,2886
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 1,01 [0,10; 10,81] 0,9908
PT: Stimmbandparese					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	13/274 (4,7)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	0,73 [0,25; 2,14] 0,5685
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	RR: 0,68 [0,16; 2,86] 0,5947
PT: Harnwegsinfektion					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,51 [0,03; 7,87] 0,6274
PT: Pneumonie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	RR: 0,10 [0,01; 2,09] 0,1385

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Pyelonephritis					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	3/274 (1,1)	NE [NE; NE]	4/136 (2,9)	NE [NE; NE]	RR: 0,37 [0,08; 1,64] 0,1915
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/274 (0,7)	NE [NE; NE]	4/136 (2,9)	NE [NE; NE]	RR: 0,25 [0,05; 1,34] 0,1050
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,51 [0,03; 7,87] 0,6274
PT: Humerusfraktur					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
Häufige SUE werden für jede betrachtete Population getrennt identifiziert und daher jeweils nur für die Population dargestellt, in der die Häufigkeit den Schwellenwert von 2% überschritten hat.					
a: Basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis					

Bei Betrachtung der häufigen SUE nach SOC bzw. PT zeigen sich sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen weder auf SOC- noch auf PT-Ebene statistisch signifikante Behandlungseffekte.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo und Fulvestrant aufgrund UE					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
PT: Thrombozytopenie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
Abbruch von Palbociclib/Placebo aufgrund UE					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	3/71 (4,2)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 3,60 [0,19; 67,81] 0,3929
PT: Thrombozytopenie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
Abbruch von Fulvestrant aufgrund UE					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
PT: Thrombozytopenie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen, werden für jede betrachtete Population getrennt identifiziert und daher jeweils nur für die Population dargestellt, in der die Häufigkeit den Schwellenwert von 2% überschritten hat.					
a: Basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

Bei Betrachtung der häufigen UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC bzw. PT zeigen sich bei prä-/perimenopausalen Patientinnen weder auf SOC- noch auf PT-Ebene statistisch signifikante Behandlungseffekte bei insgesamt geringen Fallzahlen. Bei postmenopausalen Patientinnen traten weder auf SOC- noch auf PT-Ebene Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme auf.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	19/274 (6,9)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	1,50 [0,56; 4,05] 0,4202
Prä-/perimenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 1,01 [0,10; 10,81] 0,9908
PT: Ermüdung					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	9/274 (3,3)	NE [NE; NE]	2/136 (1,5)	NE [NE; NE]	1,75 [0,37; 8,24] 0,4750
PT: Progression einer Erkrankung					
Prä-/perimenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Schmerz					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	10/274 (3,6)	NE [NE; NE]	6/136 (4,4)	NE [NE; NE]	0,56 [0,20; 1,61] 0,2779
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
PT: Dyspnoe					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
PT: Husten mit Auswurf					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	157/274 (57,3)	2,8 [1,4; 11,9]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	20,64 [8,47; 50,32] <0,0001
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	48/71 (67,6)	1,4 [0,5; 6,5]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	35,18 [4,84; 255,49] <0,0001
PT: Anämie					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	12/274 (4,4)	NE [NE; NE]	4/136 (2,9)	NE [NE; NE]	1,17 [0,37; 3,68] 0,7829
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Febrile Neutropenie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
PT: Leukopenie					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	66/274 (24,1)	NE [NE; NE]	1/136 (0,7)	NE [NE; NE]	31,95 [4,43; 230,37] <0,0001
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	15/71 (21,1)	NE [36,6; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 15,93 [0,98; 258,88] 0,0517
PT: Leukozytose					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
PT: Neutropenie					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	141/274 (51,5)	12,0 [2,8; 21,5]	0/136 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 140,99 [8,84; 2247,97] 0,0005
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	45/71 (63,4)	1,4 [0,6; 6,5]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 46,76 [2,96; 737,87] 0,0063
PT: Thrombozytopenie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	14/274 (5,1)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	1,03 [0,36; 2,90] 0,9580
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 2,03 [0,24; 17,49] 0,5200

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Aszites					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/274 (0,0)	NE [NE; NE]	4/136 (2,9)	NE [NE; NE]	RR: 0,06 [0,00; 1,02] 0,0516
PT: Diarrhö					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	10/274 (3,6)	NE [NE; NE]	2/136 (1,5)	NE [NE; NE]	1,41 [0,30; 6,49] 0,6595
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	3/71 (4,2)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	RR: 0,76 [0,13; 4,35] 0,7584
PT: Migräne					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
PT: Synkope					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Gefäßerkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	9/274 (3,3)	NE [NE; NE]	2/136 (1,5)	NE [37,5; NE]	1,61 [0,34; 7,53] 0,5399
PT: Hypertonie					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	8/274 (2,9)	NE [NE; NE]	1/136 (0,7)	NE [37,5; NE]	2,76 [0,34; 22,22] 0,3207
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	3/274 (1,1)	NE [NE; NE]	3/136 (2,2)	NE [NE; NE]	RR: 0,50 [0,10; 2,43] 0,3870

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	15/274 (5,5)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	0,88 [0,31; 2,52] 0,8172
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	4/71 (5,6)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 2,03 [0,24; 17,49] 0,5200
PT: Pneumonie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
SOC: Psychiatrische Erkrankungen					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	11/274 (4,0)	NE [NE; NE]	8/136 (5,9)	NE [NE; NE]	0,50 [0,20; 1,28] 0,1424
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	RR: 0,25 [0,02; 2,70] 0,2558
PT: Pathologische Fraktur					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/274 (0,0)	NE [NE; NE]	3/136 (2,2)	NE [NE; NE]	RR: 0,07 [0,00; 1,37] 0,0797
PT: Rückenschmerzen					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	RR: 0,25 [0,02; 2,70] 0,2558

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Schmerz in einer Extremität					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,51 [0,03; 7,87] 0,6274
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	11/274 (4,0)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	1,00 [0,35; 2,89] 0,9999
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	RR 0,51 [0,07; 3,45] 0,4878
PT: Hypalbuminämie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
PT: Hyperglykämie					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
SOC: Untersuchungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	90/274 (32,8)	NE [26,1; NE]	7/136 (5,1)	NE [NE; NE]	6,51 [3,02; 14,07] <0,0001
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	20/71 (28,2)	NE [23,3; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 21,07 [1,31; 338,69] 0,0315
PT: Alaninaminotransferase erhöht					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Aspartataminotransferase erhöht					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	9/274 (3,3)	NE [NE; NE]	4/136 (2,9)	NE [NE; NE]	0,71 [0,22; 2,36] 0,5797
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
PT: Leukozytenzahl erniedrigt					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	40/274 (14,6)	NE [NE; NE]	0/136 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 40,35 [2,50; 651,31] 0,0092
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	14/71 (19,7)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 14,90 [0,91; 242,92] 0,0578
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	53/274 (19,3)	NE [NE; NE]	0/136 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 53,31 [3,32; 856,81] 0,0050
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	14/71 (19,7)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 14,90 [0,91; 242,92] 0,0578
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	3/274 (1,1)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	0,21 [0,05; 0,91] 0,0215
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762
PT: Humerusfraktur					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	RR: 0,17 [0,01; 4,10] 0,2762

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
Häufige UE mit CTCAE-Grad \geq 3 werden für jede betrachtete Population getrennt identifiziert und daher jeweils nur für die Population dargestellt, in der die Häufigkeit den Schwellenwert von 2% überschritten hat.					
a: Basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Bei Betrachtung der häufigen UE mit CTCAE-Grad \geq 3 nach SOC bzw. PT zeigen sich statistisch signifikante Behandlungseffekte bei folgenden SOC bzw. PT:

Sowohl auf SOC-Ebene als auch auf PT-Ebene zeigen sich in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie in der SOC Untersuchungen statistisch signifikante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant in beiden betrachteten Populationen (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR [95%-KI]; p-Wert: 20,64 [8,47; 50,32]; $<0,0001$ bzw. 35,18 [4,84; 255,49]; $<0,0001$; SOC Untersuchungen HR [95%-KI]; p-Wert: 6,51 [3,02; 14,07], $<0,0001$ bzw. RR [95%-KI]; p-Wert: 21,07 [1,31; 338,69]; 0,0315). Leukopenie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt vom CTCAE-Grad \geq 3 treten überwiegend im Behandlungsarm mit Palbociclib auf. Bei den weiteren häufigen UE mit CTCAE-Grad \geq 3 innerhalb dieser beiden SOC bestehen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte, sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen.

In der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen besteht für die Population der postmenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Dieser wird aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen jedoch als nicht fazitrelevant erachtet.

Unabhängig vom Menopausenstatus traten in keiner der weiteren betrachteten häufigen SOC und PT mit CTCAE-Grad \geq 3 signifikante Behandlungseffekte auf.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für häufige UE jeglichen CTCAE Grades (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	192/274 (70,1)	2,4 [1,8; 3,3]	81/136 (59,6)	3,6 [1,8; 8,6]	1,13 [0,87; 1,46] 0,3617
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	51/71 (71,8)	2,8 [1,6; 5,3]	26/36 (72,2)	0,5 [0,2; 0,7]	0,66 [0,41; 1,09] 0,1120
PT: Ermüdung					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	124/274 (45,3)	16,4 [8,5; NE]	43/136 (31,6)	NE [27,4; NE]	1,31 [0,93; 1,86] 0,1220
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	28/71 (39,4)	NE [9,3; NE]	11/36 (30,6)	NE [NE; NE]	1,09 [0,54; 2,21] 0,7980
SOC: Augenerkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	70/274 (25,5)	NE [NE; NE]	19/136 (14,0)	NE [NE; NE]	1,57 [0,94; 2,62] 0,0797
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	16/71 (22,5)	NE [NE; NE]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	7,00 [0,92; 53,06] 0,0281
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	136/274 (49,6)	11,2 [8,5; 16,7]	44/136 (32,4)	22,5 [8,2; NE]	1,32 [0,94; 1,86] 0,1079
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	32/71 (45,1)	14,9 [5,5; NE]	12/36 (33,3)	20,2 [6,9; NE]	1,12 [0,57; 2,21] 0,7489
PT: Husten					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	62/274 (22,6)	NE [43,5; NE]	18/136 (13,2)	NE [NE; NE]	1,29 [0,76; 2,19] 0,3405
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	15/71 (21,1)	NE [24,3; NE]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	0,94 [0,36; 2,47] 0,9002

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Schmerzen im Oropharynx					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	15/71 (21,1)	45,6 [21,3; NE]	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	1,40 [0,45; 4,30] 0,5604
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	129/274 (47,1)	13,1 [5,7; 26,1]	35/136 (25,7)	26,7 [19,8; NE]	1,79 [1,23; 2,61] 0,0020
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	40/71 (56,3)	3,9 [2,5; 9,2]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	4,04 [1,71; 9,57] 0,0006
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	217/274 (79,2)	0,9 [0,5; 1,0]	27/136 (19,9)	NE [40,6; NE]	7,26 [4,82; 10,94] <0,0001
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	57/71 (80,3)	0,5 [0,5; 1,0]	5/36 (13,9)	NE [14,8; NE]	11,72 [4,23; 32,46] <0,0001
PT: Anämie					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	89/274 (32,5)	NE [34,3; NE]	22/136 (16,2)	NE [40,6; NE]	1,94 [1,21; 3,10] 0,0050
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	18/71 (25,4)	NE [29,0; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	4,26 [0,98; 18,49] 0,0346
PT: Leukopenie					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	92/274 (33,6)	NE [NE; NE]	2/136 (1,5)	NE [NE; NE]	23,74 [5,85; 96,38] <0,0001
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	20/71 (28,2)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 21,07 [1,31; 338,69] 0,0315
PT: Neutropenie					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	178/274 (65,0)	1,4 [1,0; 1,9]	3/136 (2,2)	NE [NE; NE]	44,51 [14,21; 139,44] <0,0001

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	52/71 (73,2)	0,6 [0,5; 2,8]	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	40,31 [5,56; 292,15] <0,0001
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	194/274 (70,8)	1,9 [1,3; 2,8]	80/136 (58,8)	3,3 [1,3; 5,6]	1,19 [0,92; 1,55] 0,1790
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	54/71 (76,1)	0,7 [0,4; 3,4]	25/36 (69,4)	1,1 [0,5; 7,6]	1,05 [0,65; 1,71] 0,8481
PT: Diarrhö					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	69/274 (25,2)	NE [45,5; NE]	28/136 (20,6)	NE [21,5; NE]	0,98 [0,63; 1,53] 0,9466
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	25/71 (35,2)	28,6 [11,6; NE]	7/36 (19,4)	NE [10,6; NE]	1,49 [0,64; 3,50] 0,3517
PT: Erbrechen					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	24/71 (33,8)	36,2 [12,5; NE]	9/36 (25,0)	NE [7,3; NE]	1,23 [0,56; 2,70] 0,6043
PT: Obstipation					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	59/274 (21,5)	NE [NE; NE]	21/136 (15,4)	NE [NE; NE]	1,27 [0,77; 2,09] 0,3508
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	17/71 (23,9)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	1,09 [0,45; 2,64] 0,8558
PT: Stomatitis					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	16/71 (22,5)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	3,51 [0,80; 15,44] 0,0774
PT: Übelkeit					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	94/274 (34,3)	NE [32,1; NE]	39/136 (28,7)	NE [16,2; NE]	1,08 [0,74; 1,57] 0,6953

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	30/71 (42,3)	NE [6,6; NE]	14/36 (38,9)	14,9 [5,3; NE]	1,12 [0,58; 2,13] 0,7394
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	133/274 (48,5)	13,7 [8,3; 22,6]	56/136 (41,2)	16,1 [7,8; 33,5]	1,03 [0,75; 1,41] 0,8458
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	35/71 (49,3)	15,0 [2,2; NE]	19/36 (52,8)	7,4 [0,6; NE]	0,83 [0,47; 1,47] 0,5141
PT: Kopfschmerz					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	77/274 (28,1)	NE [39,1; NE]	27/136 (19,9)	NE [18,0; NE]	1,18 [0,76; 1,84] 0,4520
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	22/71 (31,0)	NE [26,7; NE]	10/36 (27,8)	27,8 [7,7; NE]	0,96 [0,45; 2,05] 0,9237
SOC: Gefäßerkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	78/274 (28,5)	NE [NE; NE]	33/136 (24,3)	37,5 [16,4; NE]	0,97 [0,64; 1,46] 0,8786
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	20/71 (28,2)	NE [27,7; NE]	8/36 (22,2)	NE [NE; NE]	1,15 [0,50; 2,64] 0,7286
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	144/274 (52,6)	10,9 [7,8; 14,8]	47/136 (34,6)	15,3 [8,2; 32,2]	1,21 [0,87; 1,69] 0,2596
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	44/71 (62,0)	5,9 [4,2; 10,1]	13/36 (36,1)	11,2 [3,6; NE]	1,52 [0,81; 2,87] 0,1904
SOC: Psychiatrische Erkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	64/274 (23,4)	NE [NE; NE]	28/136 (20,6)	NE [NE; NE]	0,93 [0,60; 1,46] 0,7524
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	20/71 (28,2)	NE [14,8; NE]	7/36 (19,4)	NE [8,9; NE]	1,19 [0,50; 2,85] 0,6885

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

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	163/274 (59,5)	7,4 [5,8; 10,2]	81/136 (59,6)	3,4 [1,8; 6,5]	0,72 [0,55; 0,94] 0,0152
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	45/71 (63,4)	5,4 [2,3; 14,7]	23/36 (63,9)	4,2 [1,0; 9,0]	0,82 [0,48; 1,37] 0,4320
PT: Arthralgie					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	51/274 (18,6)	NE [NE; NE]	29/136 (21,3)	34,7 [22,8; NE]	0,64 [0,40; 1,02] 0,0568
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	18/71 (25,4)	NE [15,3; NE]	8/36 (22,2)	26,9 [26,9; NE]	1,02 [0,44; 2,37] 0,9616
PT: Rückenschmerzen					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	20/71 (28,2)	NE [16,9; NE]	10/36 (27,8)	16,6 [7,6; NE]	0,61 [0,28; 1,35] 0,2210
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	80/274 (29,2)	NE [30,7; NE]	26/136 (19,1)	NE [27,9; NE]	1,27 [0,82; 1,99] 0,2876
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	23/71 (32,4)	NE [11,1; NE]	8/36 (22,2)	NE [19,5; NE]	1,10 [0,49; 2,49] 0,8122
PT: Appetit vermindert					
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	15/71 (21,1)	NE [NE; NE]	5/36 (13,9)	NE [19,5; NE]	1,24 [0,44; 3,48] 0,6694
SOC: Untersuchungen					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	152/274 (55,5)	6,7 [3,9; 12,1]	32/136 (23,5)	36,6 [21,2; NE]	2,76 [1,88; 4,04] <0,0001
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	35/71 (49,3)	16,2 [1,0; NE]	5/36 (13,9)	NE [11,1; NE]	4,16 [1,62; 10,64] 0,0014

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Leukozytenzahl erniedrigt					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	79/274 (28,8)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	8,50 [3,44; 21,00] <0,0001
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	28/71 (39,4)	NE [10,3; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	7,82 [1,86; 32,90] 0,0009
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	66/274 (24,1)	NE [NE; NE]	0/136 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 66,26 [4,13; 1062,3] 0,0031
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	18/71 (25,4)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	4,79 [1,11; 20,71] 0,0210
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)					
Häufige UE werden für jede betrachtete Population getrennt identifiziert und daher jeweils nur für die Population dargestellt, in der die Häufigkeit den Schwellenwert von 20% überschritten hat.					
a: Basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.					
b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Bei Betrachtung der häufigen UE aller Grade nach SOC bzw. PT zeigen sich statistisch signifikante Behandlungseffekte bei folgenden SOC bzw. PT:

SOC Augenerkrankungen: Hier ist in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten (22,5% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm vs. 2,8% der Patientinnen im Vergleichsarm, HR [95%-KI]; p-Wert: 7,00 [0,92; 53,06]; 0,0281), welcher jedoch nicht fazitrelevant ist. In der Population der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Hier ist in beiden betrachteten Populationen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten (47,1% bzw. 56,3% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm vs. 25,7% bzw. 16,7% der Patientinnen im Vergleichsarm, HR [95%-KI]; p-Wert: 1,79 [1,23; 2,61]; 0,0020 bzw. 4,04 [1,71; 9,57]; 0,0006). Die zugrundeliegenden Ereignisse sind ganz überwiegend auf Haarausfall vom CTCAE-Grad 1

zurückzuführen, eine genaue Aufstellung über die beobachteten Schweregrade ist Anhang 4-G zu entnehmen.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Hier ist in beiden betrachteten Populationen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten (79,2% bzw. 80,3% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm vs. 19,9% bzw. 13,9% der Patientinnen im Vergleichsarm, HR [95%-KI]; p-Wert: 7,26 [4,82; 10,94]; <0,0001 bzw. 11,72 [4,23; 32,46]; <0,0001). Auch bei den zugehörigen PT Anämie, Leukopenie und Neutropenie zeigen sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant, wobei der statistisch signifikante Unterschied in dem PT Anämie bei prä-/perimenopausalen Patientinnen nicht fazitrelevant ist.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Hier ist in der Population der postmenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter aber nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten (59,5% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm vs. 59,6% der Patientinnen im Vergleichsarm, HR [95%-KI]; p-Wert: 0,72 [0,55; 0,94]; 0,0152) der sich – wenn auch weniger ausgeprägt und von keiner statistischen Signifikanz – auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt.

SOC Untersuchungen: Hier ist in beiden betrachteten Populationen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten (55,5% bzw. 49,3% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm vs. 23,5% bzw. 13,9% der Patientinnen im Vergleichsarm, HR [95%-KI]; p-Wert: 2,76 [1,88; 4,04]; <0,0001 bzw. 4,16 [1,62; 10,64]; 0,0014). Auch bei den zugehörigen PT Leukozytenzahl erniedrigt und Neutrophilenzahl erniedrigt zeigen sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3)

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
PT: Febrile Neutropenie					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/274 (0,4)	NE [NE; NE]	0/136 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 1,49 [0,06; 36,45] 0,8052
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/71 (2,8)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 2,57 [0,13; 52,15] 0,5389
PT: Neutropenische Sepsis					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/274 (0,4)	NE [NE; NE]	0/136 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 1,49 [0,06; 36,45] 0,8052
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.
PT: Neutropenische Infektion					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/274 (0,0)	NE [NE; NE]	0/136 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	0/71 (0,0)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	n. b.
SMQ: Erkrankungen der Linse^c					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	29/274 (10,6)	NE [NE; NE]	6/136 (4,4)	NE [NE; NE]	1,80 [0,74; 4,36] 0,1866
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	7/71 (9,9)	NE [NE; NE]	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	RR: 7,71 [0,45; 131,29] 0,1580

	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Monate) [95%-KI]	
SMQ: Interstitielle Lungenkrankheit^d					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	5/274 (1,8)	NE [NE; NE]	0/136 (0)	NE [NE; NE]	RR: 5,48 [0,31; 98,39] 0,2483
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	RR: 1,17 [0,02; 1,57] 0,1177
SMQ: Torsade de pointes/QT-Verlängerung^e					
Postmenopausale Patientinnen Safety-Analyseset	2/274 (0,7)	NE [NE; NE]	2/136 (1,5)	NE [NE; NE]	RR 0,50 [0,07; 3,49] 0,4812
Prä-/peri-menopausale Patientinnen Safety-Analyseset	1/71 (1,4)	NE [NE; NE]	0/36 (0)	NE [NE; NE]	RR: 1,54 [0,06; 36,92] 0,7894
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018)</p> <p>a: Basierend auf Kaplan-Meier-Analyse, schließt zensierte Beobachtungen mit ein, Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12), KI nach Brookmeyer and Crowley.</p> <p>b: HR und p-Wert stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), p-Wert basiert auf Log-Rank-Test.</p> <p>c: SMQ enthält folgende PT: Acquired lenticonus; Aphakia; Atopic cataract; Cataract; Cataract cortical; Cataract diabetic; Cataract nuclear; Cataract operation; Cataract operation complication; Cataract subcapsular; Colour blindness acquired; Fibrin deposition on lens post-operative; Floppy iris syndrome; Hepato-lenticular degeneration; Lens capsulotomy; Lens discolouration; Posterior lens capsulotomy; Suture fixation of intraocular lens; Toxic anterior segment syndrome; Anterior capsule contraction; Capsular block syndrome; Deposit eye; Lens dislocation; Lens disorder; Lens extraction; Vision blurred; Visual acuity reduced; Visual impairment; Blindness.</p> <p>d: SMQ enthält folgende PT: Acute interstitial pneumonitis; Allergic granulomatous angiitis, Alveolar lung disease, Alveolar proteinosis, Alveolitis; Alveolitis allergic; Alveolitis necrotizing; Bronchiolitis; Diffuse alveolar lavage; Eosinophilia myalgia syndrome; Eosinophilic pneumonia; Eosinophilic pneumonia acute; Eosinophilic pneumonia chronic; Idiopathic pneumonia syndrome; Idiopathic pulmonary fibrosis, Interstitial lung disease; Lung infiltration; Necrotizing bronchiolitis; Obliterative bronchiolitis; Pneumonitis; Progressive massive fibrosis; Pulmonary fibrosis; Pulmonary necrosis; Pulmonary radiation injury; Pulmonary toxicity; Pulmonary vasculitis, Radiation alveolitis; Radiation fibrosis - lung; Radiation pneumonitis; Transfusion-related acute lung injury; Acute lung injury; Acute respiratory distress syndrome; Antisynthetase syndrome; Biopsy lung abnormal; Complications of transplanted lung; Goodpasture's syndrome; Granulomatosis with polyangiitis; Langerhans's cell histiocytosis; Lung induration; Lung transplant rejection; Lupus pneumonitis; Lymphangioleiomyomatosis; Organising pneumonia; Pneumonitis chemical; Polyarteritis nodosa; Pulmonary alveolar haemorrhage; Pulmonary eosinophilia; Pulmonary granuloma; Pulmonary haemosiderosis; Pulmonary renal syndrome; Pulmonary sarcoidosis; Restrictive pulmonary disease; Rheumatoid lung; Sarcoidosis; Systemic sclerosis pulmonary; Toxic oil syndrome.</p> <p>e: SMQ enthält folgende PT: Electrocardiogram QT interval abnormal; Electrocardiogram QT prolonged; Long QT syndrome; Long QT syndrome congenital; Torsade de pointes; Ventricular tachycardia; Cardiac arrest; Cardiac death; Cardiac fibrillation; Cardio-respiratory arrest; Electrocardiogram repolarisation abnormality; Electrocardiogram U-wave abnormality; Loss of consciousness, Sudden cardiac death; Sudden death; Syncope; Ventricular arrhythmia; Ventricular fibrillation; Ventricular flutter; Ventricular tachyarrhythmia; Cardiac failure.</p> <p>HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Bei den in der Studie PALOMA-3 präspezifizierten UE von besonderem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

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

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1. Auch die Kontrollfrequenz des Blutbildes ist mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar. Während der ersten sechs Zyklen bestehen keine Unterschiede in der Kontrollfrequenz zwischen Protokoll der Studie PALOMA-3 und der in der Fachinformation. Die Kontrollfrequenz in den späteren Zyklen unterscheidet sich nur insofern, als dass in der Fachinformation bei Patienten, bei denen in den ersten 6 Zyklen maximal Neutropenien des Grads 1 oder 2 auftraten, in den nachfolgenden Zyklen Kontrollen des großen Blutbildes alle 3 Monate, jeweils zu Beginn jedes Zyklus und sofern klinisch indiziert vorgesehen sind. In der Studie PALOMA-3 hatte dagegen eine Kontrolle des großen Blutbildes bei allen Patientinnen zu Beginn jedes Zyklus - auch nach den ersten 6 Zyklen - und sofern klinisch indiziert zu erfolgen. Die geringfügig höhere Kontrollfrequenz nach den ersten 6 Zyklen innerhalb der Studie PALOMA-3 hat auf die hier dargestellten Analysen mutmaßlich keinen fazitrelevanten Einfluss, da Störungen des blutbildenden Systems gehäuft während der ersten Zyklen auftreten (104). Insbesondere die kumulative Inzidenz der Neutropenien der Grade 3 und 4 steigt nach Einnahme von Palbociclib+Fulvestrant frühzeitig, vornehmlich im ersten Monat, an und erreicht anschließend rasch ein Plateau (37).

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.6.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Subgruppenanalysen werden für die Populationen der postmenopausalen Patientinnen und der prä-/perimenopausalen Patientinnen dargestellt, die Analysen auf Basis der Gesamtpopulation finden sich ergänzend in Anhang 4-G. Alle Subgruppenanalysen wurden mit dem Datenschnitt vom 13.04.2018 durchgeführt. Für PFS lag der finale Datenschnitt bereits bei der Ersteinreichung vor, die Subgruppenanalysen sind daher der Ersteinreichung zu entnehmen (32).

Folgende gemäß Dossievorlage geforderte Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen werden im vorliegenden Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen berücksichtigt:

- Alter (<65 Jahre oder ≥65 Jahre),
- Geografische Region (Asien-Pazifik, Europa, Nordamerika)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapie (ja, nein)
- ECOG-PS (0, 1)
- Therapielinie in der metastasierten Situation (Erstlinientherapie, Zweit- und Folgelinientherapie)

Für die Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen entfällt die Subgruppendarstellung nach Alter, da alle Patientinnen unter 65 Jahre sind.

Auf die Analyse von Zentrumseffekten wird aufgrund einer großen Anzahl an Zentren (144 Zentren) mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in der vorliegenden Studie verzichtet. Ebenso wird auf die Darstellung der Ländereffekte verzichtet. Die Studie PALOMA-3 wurde in 17 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA) durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die getrennte Darstellung nach geografischer Region mögliche Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Patientenpopulation hinreichend abdeckt. Zudem kann dadurch eine ausreichend große Patientenzahl gewährleistet werden, um valide Aussagen treffen zu können.

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte der Subgruppenkategorien begründet.

Alter

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wird bei 65 Jahren gesetzt (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre). Dies entspricht den in den Leitlinien und der Literatur üblichen Kategorisierungen und wurde in der Studie PALOMA-3 ebenso präspezifiziert. Dieser Trennpunkt ist üblich, um die unterschiedlichen Effekte auf eine jüngere bzw. ältere Patientenpopulation abschätzen zu können (105, 106).

Für die kategorialen Variablen gelten folgende Betrachtungen:

Geografische Region

Die geografische Region wurde in die Subgruppen Asien-Pazifik, Europa und Nordamerika unterteilt. Die Inzidenz von Brustkrebs-Neuerkrankungen und vor allem auch die Mortalitätsraten unterscheiden sich bei globalen epidemiologischen Erhebungen in Abhängigkeit von der betrachteten Region, wobei vor allem der Unterschied zwischen höher und geringer entwickelten Regionen ins Auge fällt. Die Inzidenzrate liegt in den höher entwickelten Regionen im Vergleich höher – prozentual gesehen fällt der Unterschied nur gering aus, altersstandardisierte Raten sind jedoch mehr als doppelt so hoch – die Mortalitätsraten liegen umgekehrt jedoch in den weniger entwickelten Regionen deutlich höher (107). Eine differenzierte Betrachtung der Studienresultate nach geografischen Regionen ist daher sinnvoll, um potenzielle Effekte dieses Faktors zu identifizieren.

Viszerale Metastasen

Viszerale Metastasen (Lungen-, Leber, Hirn- sowie pleurale und peritoneale Metastasen) gelten gegenüber Knochenmetastasen und anderen nicht-viszeralen Metastasen (z. B. Haut) als negativer prognostischer Faktor (2). In der Studie PALOMA-3 wurde nach dem Faktor Viszerale Metastasen (ja, nein) stratifiziert, daher wurden für diesen Faktor Subgruppenanalysen durchgeführt.

Dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie

Der Faktor Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapie (ja, nein) war in der Studie PALOMA-3 eine Stratifizierungsvariable. Es wurden daher für diesen Faktor Subgruppenanalysen durchgeführt.

ECOG-PS

Der Allgemeinzustand wird mittels des ECOG-PS zu Baseline und zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Die Differenzierung erfolgt nach den Stadien, welche die Skala zur Messung des ECOG-PS vorgibt. Die Einteilung des ECOG-PS erfolgte gemäß Präspezifizierung in 0 und 1.

ECOG-PS 0 bedeutet, dass der Patient ohne oder mit nur sehr geringen Krankheitszeichen ohne Einschränkungen normal aktiv ist. ECOG-PS 1 bedeutet, dass der Patient in seiner körperlichen Aktivität leicht eingeschränkt ist, jedoch noch leichtere Arbeiten durchführen kann und noch eine ambulante Behandlung möglich ist (108). Die ECOG-PS Stadien 0 und 1 werden in der Regel als guter Allgemeinzustand zusammengefasst, die Stadien 2 und mehr stehen für einen reduzierten Allgemeinzustand. Kriterium für den Studieneinschluss waren die Werte 0 und 1.

Therapielinie in der metastasierten Situation

Die Therapielinie in der metastasierten Situation wird zur Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung herangezogen. Betrachtet werden Patientinnen, die sich nach einem Rezidiv unter einer vorherigen endokrinen Therapie in der Erstlinientherapie in der fortgeschrittenen oder metastasierten Situation befinden versus Patientinnen die sich nach einem Progress in der Zweitlinientherapie oder späteren Therapielinien befinden.

Darstellung der Interaktionstests

In den folgenden Tabellen sind die p-Werte der Interaktionstests eingetragen. Ergibt sich eine Effektmodifikation ($p < 0,05$), wird diese Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt (OS, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE) in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Für PFS finden sich die Interaktions-p-Werte der Ersteinreichung des Dossiers zu Palbociclib in Anhang 4-G. Keiner der Interaktionstests wies einen p -Wert $< 0,05$ auf.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, postmenopausale Patientinnen)

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
OS						
OS	p = 0,0709	p = 0,7971	p = 0,3723	p = 0,8863	p = 0,8936	p = 0,5760
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie						
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	p = 0,0091	p = 0,9195	p = 0,4623	p = 0,6126	p = 0,1122	p = 0,8516
Symptomatik						
EQ-5D VAS (TTD)	p = 0,0544	p = 0,9778	p = 0,1581	p = 0,8367	p = 0,2722	p = 0,4280
EORTC QLQ-C30 (TTD)						
Fatigue	p = 0,1389	p = 0,8776	p = 0,0311	p = 0,3552	p = 0,0407	p = 0,1577
Übelkeit und Erbrechen	p = 0,9388	p = 0,2449	p = 0,8877	p = 0,8905	p = 0,4430	p = 0,7524
Schmerz	p = 0,8414	p = 0,4891	p = 0,2146	p = 0,8171	p = 0,1799	p = 0,4943
Dyspnoe	p = 0,6450	p = 0,2780	p = 0,2348	p = 0,6549	p = 0,0368	p = 0,2052
Schlaflosigkeit	p = 0,5649	p = 0,1428	p = 0,6126	p = 0,2133	p = 0,1858	p = 0,7128
Appetitlosigkeit	p = 0,3679	p = 0,7375	p = 0,4813	p = 0,5677	p = 0,0285	p = 0,5977
Verstopfung	p = 0,5452	p = 0,9135	p = 0,6885	p = 0,1423	p = 0,1945	p = 0,9421
Diarrhö	p = 0,7477	p = 0,6252	p = 0,3238	p = 0,6718	p = 0,1722	p = 0,2245
Finanzielle Schwierigkeiten	p = 0,7590	p = 0,4656	p = 0,2561	p = 0,6040	p = 0,5149	p = 0,3496
EORTC QLQ-BR23 (TTD)						
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	p = 0,8985	p = 0,8571	p = 0,0302	p = 0,2093	p = 0,0913	p = 0,3324
Symptome im Brustbereich	p = 0,1308	p = 0,9660	p = 0,8626	p = 0,1823	p = 0,0225	p = 0,0559
Symptome im Armbereich	p = 0,4927	p = 0,3529	p = 0,1463	p = 0,8358	p = 0,0078	p = 0,4920
Belastung durch Haarausfall	p = 0,9963	p = 0,1987	p = 0,8196	p = 0,1537	p = 0,9942	p = 0,9169

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 (TTD)						
Globaler Gesundheitsstatus	p = 0,2168	p = 0,3504	p = 0,2978	p = 0,1217	p = 0,2005	p = 0,8078
Rollenfunktion	p = 0,0204	p = 0,9792	p = 0,4812	p = 0,2659	p = 0,8361	p = 0,3802
Körperliche Funktion	p = 0,2720	p = 0,2021	p = 0,0070	p = 0,2208	p = 0,1841	p = 0,0414
Emotionale Funktion	p = 0,8103	p = 0,5798	p = 0,9366	p = 0,2574	p = 0,0568	p = 0,6155
Kognitive Funktion	p = 0,1554	p = 0,9698	p = 0,2412	p = 0,6603	p = 0,4459	p = 0,8806
Soziale Funktion	p = 0,5842	p = 0,7648	p = 0,0486	p = 0,2235	p = 0,0220	p = 0,8511
EORTC QLQ-BR23 (TTD)						
Körperbild	p = 0,6522	p = 0,9740	p = 0,3015	p = 0,3385	p = 0,8210	p = 0,1019
Sexuelle Aktivität	p = 0,2957	p = 0,1000	p = 0,6464	p = 0,3472	p = 0,0860	p = 0,8966
Freude an Sex	p = 0,8991	p = 0,3214	p = 0,5303	p = 0,5652	p = 0,1867	p = 0,9826
Zukunftsperspektive	p = 0,9007	p = 0,4016	p = 0,2930	p = 0,0824	p = 0,0841	p = 0,5115
UE						
SUE	p = 0,9390	p = 0,5257	p = 0,5927	p = 0,3285	p = 0,7584	p = 0,7339
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo +Fulvestrant aufgrund UE	p = 0,5476	entfällt	p = 0,5751	p = 0,2711	p = 0,1185	p = 0,5923
Abbruch der Therapie mit Palbociclib/Placebo aufgrund UE	p = 0,7201	p = 0,3526	p = 0,2188	p = 0,3127	p = 0,4779	p = 0,1596
Abbruch der Therapie mit Fulvestrant aufgrund UE	p = 0,5476	entfällt	p = 0,5751	p = 0,2711	p = 0,1185	p = 0,5923
UE mit CTCAE-	p = 0,5063	p = 0,4002	p = 0,9460	p = 0,9125	p = 0,8683	p = 0,6752

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

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
Grad ≥ 3						
Häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	entfällt	entfällt	p = 0,1815	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	entfällt	p = 0,7632	p = 0,9785	p = 0,5417	entfällt	p = 0,8660
PT: Pleuraerguss	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,3313	entfällt	p = 0,1748	p = 0,9913	p = 0,9925	p = 0,7845
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm, Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant, Abbruch von Palbociclib/Placebo, Abbruch von Fulvestrant): Es traten keine Ereignisse auf SOC/PT-Ebene mit einer Häufigkeit ≥ 10 Ereignissen in einer der Subgruppen auf, daher wurden keine Interaktions-p-Werte berechnet.						
Häufige UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT						
SOC: Allgemeine	p = 0,7568	p = 0,6378	p = 0,1923	p = 0,8844	p = 0,7732	p = 0,2849

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
PT: Ermüdung	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	p = 0,9913
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	p = 0,8634	p = 0,9684	p = 0,9918	p = 0,7744	entfällt	p = 0,2608
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,5114	p = 0,5972	p = 0,8291	p = 0,1722	p = 0,0809	p = 0,8703
PT: Anämie	entfällt	entfällt	entfällt	p = 0,9095	p = 0,9909	entfällt
PT: Leukopenie	p = 0,9876	p = 0,9999	p = 0,9829	p = 0,9859	p = 0,9861	p = 0,9888
PT: Neutropenie	p = 0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p = 0,9999	p = 0,9999
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,6977	p = 0,9724	p = 0,4371	p = 0,9916	p = 0,7202	p = 0,0603
PT: Aszites	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	entfällt	entfällt	entfällt	p = 0,9931	entfällt	entfällt
SOC: Gefäß-erkrankungen	entfällt	entfällt	entfällt	p = 0,9940	entfällt	entfällt
PT: Hypertonie	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,9925	entfällt	p = 0,2418	p = 0,9921	p = 0,4419	p = 0,7136
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	p = 0,9428	p = 0,6911	p = 0,3775	p = 0,9921	p = 0,1510	p = 0,7664
PT: Pathologische	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
Fraktur						
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p = 0,3593	p >0,9999	p = 0,8263	p = 0,9512	p = 0,1835	p = 0,8909
SOC: Untersuchungen	p = 0,5542	p = 0,4106	p = 0,9248	p = 0,7348	p = 0,7455	p = 0,4719
PT: Aspartat-aminotransferase erhöht	p = 0,9950	entfällt	entfällt	entfällt	p = 0,6994	p = 0,1701
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	p = 0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p = 0,9999	p = 0,9999
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	p = 0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p = 0,9999	p = 0,9997
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Häufige UE (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p = 0,0609	p = 0,9522	p = 0,1963	p = 0,9873	p = 0,7666	p = 0,5564
PT: Ermüdung	p = 0,1598	p = 0,8662	p = 0,0476	p = 0,7036	p = 0,8998	p = 0,7582
SOC: Augenerkrankungen	p = 0,8100	p = 0,6410	p = 0,5032	p = 0,3450	p = 0,8499	p = 0,3263
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	p = 0,8687	p = 0,8505	p = 0,4559	p = 0,2643	p = 0,3057	p = 0,8844
PT: Husten	p = 0,2303	p = 0,5071	p = 0,2184	p = 0,1223	p = 0,5604	p = 0,6689
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	p = 0,1731	p = 0,4718	p = 0,9813	p = 0,1318	p = 0,2417	p = 0,4471
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,0875	p = 0,8908	p = 0,3369	p = 0,8964	p = 0,3927	p = 0,0993
PT: Anämie	p = 0,1177	p = 0,8885	p = 0,2185	p = 0,4289	p = 0,5397	p = 0,1359

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

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
PT: Leukopenie	p = 0,9847	p = 0,7571	p = 0,9797	p = 0,3881	p = 0,9829	p = 0,9863
PT: Neutropenie	p = 0,9773	p = 0,9861	p = 0,5082	p = 0,4221	p = 0,9904	p = 0,9813
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,0707	p = 0,1983	p = 0,8188	p = 0,7271	p = 0,8515	p = 0,6241
PT: Diarrhö	p = 0,3092	p = 0,9709	p = 0,0550	p = 0,6929	p = 0,3062	p = 0,2384
PT: Obstipation	p = 0,7988	p = 0,8324	p = 0,5490	p = 0,0687	p = 0,9447	p = 0,4201
PT: Übelkeit	p = 0,2735	p = 0,8265	p = 0,5594	p = 0,8340	p = 0,6940	p = 0,7875
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	p = 0,6524	p = 0,6358	p = 0,5313	p = 0,8598	p = 0,9832	p = 0,6370
PT: Kopfschmerz	p = 0,8688	p = 0,9559	p = 0,9647	p = 0,6714	p = 0,6435	p = 0,5497
SOC: Gefäß-erkrankungen	p = 0,3046	p = 0,7591	p = 0,3815	p = 0,3710	p = 0,8485	p = 0,7607
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,2079	p = 0,4675	p = 0,3946	p = 0,0396	p = 0,1701	p = 0,8578
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	p = 0,1548	p = 0,9545	p = 0,1507	p = 0,1214	p = 0,2063	p = 0,2161
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	p = 0,3214	p = 0,5848	p = 0,4076	p = 0,9323	p = 0,0344	p = 0,3801
PT: Arthralgie	p = 0,1571	p = 0,2557	p = 0,1329	p = 0,3328	p = 0,1314	p = 0,7977
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p = 0,7179	p = 0,1067	p = 0,5079	p = 0,3623	p = 0,1185	p = 0,9627
SOC: Untersuchungen	p = 0,2234	p = 0,3477	p = 0,3389	p = 0,6920	p = 0,6246	p = 0,7659
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	p = 0,7360	p = 0,9997	p = 0,9450	p = 0,9819	p = 0,3273	p = 0,0769
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p = 0,9997
UE von besonderem Interesse (Es traten nur bei einem der betrachteten UE von besonderem Interesse [SMQ: Erkrankungen der Linse] ≥10 Ereignisse in einer der Subgruppen auf, daher wird nur dieses dargestellt)						
SMQ:	p = 0,3305	p = 0,9972	p = 0,6562	p = 0,8749	p = 0,6232	p = 0,9860

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
Erkrankungen der Linse						
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018).</p> <p>Die Analysen basieren jeweils auf den in Abschnitt 4.3.1.3.1 verwendeten Analysesets (ITT-/PRO-/Safety-Analyseset) und Datenschnitten.</p> <p>Interaktionstests wurden gemäß IQWiG-Methodik nur dann durchgeführt, wenn ≥ 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (62), anderenfalls wurde kein Interaktions-p-Wert berechnet und dies in der Tabelle mit „entfällt“ angegeben.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OS: Gesamtüberleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PT: Preferred Term; QLQ-C23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, prä-/perimenopausale Patientinnen)

Endpunkt	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
OS					
OS	p = 0,7280	p = 0,8107	p = 0,0461	p = 0,1943	p = 0,7893
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie					
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	p = 0,6280	p = 0,9859	p = 0,0864	p = 0,9990	p = 0,9389
Symptomatik					
EQ-5D VAS (TTD)	p = 0,8340	p = 0,8062	p = 0,4478	p = 0,6293	p = 0,1876
EORTC QLQ-C30 (TTD)					
Fatigue	p = 0,4428	p = 0,4300	p = 0,2446	p = 0,6786	p = 0,5264
Übelkeit und Erbrechen	p = 0,7575	p = 0,4441	p = 0,7760	p = 0,3435	p = 0,0716
Schmerz	p = 0,0434	p = 0,5490	p = 0,2518	p = 0,3636	p = 0,1498
Dyspnoe	p = 0,7893	p = 0,8465	p = 0,2575	p = 0,2761	p = 0,0422
Schlaflosigkeit	p = 0,3631	p = 0,0939	p = 0,7363	p = 0,7484	p = 0,6846
Appetitlosigkeit	p = 0,0181	p = 0,0327	p = 0,7811	p = 0,9141	p = 0,9177
Verstopfung	p = 0,7650	p = 0,0756	p = 0,4460	p = 0,3896	p = 0,3685
Diarrhö	p = 0,7173	p = 0,1041	p = 0,4991	p = 0,7039	p = 0,6982
Finanzielle Schwierigkeiten	p = 0,7874	p = 0,0249	p = 0,3441	p = 0,5092	p = 0,2817
EORTC QLQ-BR23 (TTD)					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	p = 0,0427	p = 0,5683	p = 0,9882	p = 0,9231	p = 0,2224
Symptome im Brustbereich	p = 0,6000	p = 0,7843	p = 0,6664	p = 0,9889	p = 0,2989
Symptome im Armbereich	p = 0,5232	p = 0,0685	p = 0,0066	p = 0,6873	p = 0,1468
Belastung durch Haarausfall	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

Endpunkt	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (TTD)					
Globaler Gesundheitsstatus	p = 0,0934	p = 0,5808	p = 0,9750	p = 0,4133	p = 0,9318
Rollenfunktion	p = 0,9121	p = 0,8277	p = 0,6296	p = 0,4643	p = 0,1553
Körperliche Funktion	p = 0,7300	p = 0,7858	p = 0,8524	p = 0,6035	p = 0,9421
Emotionale Funktion	p = 0,5662	p = 0,4663	p = 0,9799	p = 0,2964	p = 0,6766
Kognitive Funktion	p = 0,6461	p = 0,3898	p = 0,6867	p = 0,3292	p = 0,2362
Soziale Funktion	p = 0,5058	p = 0,1697	p = 0,4081	p = 0,3164	p = 0,9109
EORTC QLQ-BR23 (TTD)					
Körperbild	p = 0,3543	p = 0,2656	p = 0,0318	p = 0,6195	p = 0,0585
Sexuelle Aktivität	p = 0,7213	p = 0,8111	p = 0,1723	p = 0,9861	p = 0,6832
Freude an Sex	p = 0,8104	p = 0,3196	p = 0,9591	p = 0,9899	p = 0,9229
Zukunftsperspektive	p = 0,3993	p = 0,3085	p = 0,0970	p = 0,2531	p = 0,6520
UE					
SUE	p = 0,7130	p = 0,3837	p = 0,6278	p = 0,4819	p = 0,8992
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo +Fulvestrant aufgrund UE	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Abbruch der Therapie mit Palbociclib/Placebo aufgrund UE	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Abbruch der Therapie mit Fulvestrant aufgrund UE	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	p = 0,1211	p = 0,2314	p = 0,7073	p = 0,8475	p = 0,7612
Häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT: Es traten keine Ereignisse auf SOC/PT-Ebene mit einer Häufigkeit ≥ 10 Ereignissen in einer der Subgruppen auf, daher wurden keine Interaktions-p-Werte berechnet.					
Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm, Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant, Abbruch von Palbociclib/Placebo, Abbruch von Fulvestrant): Es traten keine Ereignisse auf SOC/PT-Ebene mit einer Häufigkeit ≥ 10 Ereignissen in einer der Subgruppen auf, daher wurden keine Interaktions-p-Werte berechnet.					

Endpunkt	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
Häufige UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT: Es traten nur in wenigen SOC/PT UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit ≥ 10 Ereignissen in einer der Subgruppen auf, nur diese sind hier aufgeführt. Für alle weiteren SOC und PT wurden keine Interaktions-p-Werte berechnet.					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,9999	p = 0,9906	p = 0,9893	p = 0,9908	p = 0,9898
PT: Leukopenie	entfällt	p >0,9999	p >0,9999	p = 0,9999	p = 0,9998
PT: Neutropenie	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p = 0,9999	p >0,9999
SOC: Untersuchungen	entfällt	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p = 0,9999
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	entfällt	entfällt	p >0,9999	p = 0,9999	entfällt
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	entfällt	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999
Häufige UE (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT					
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p = 0,3936	p = 0,0041	p = 0,1161	p = 0,6658	p = 0,1232
PT: Ermüdung	p = 0,2879	p = 0,1398	p = 0,9210	p = 0,4806	p = 0,8117
SOC: Augenerkrankungen	entfällt	entfällt	p = 0,9943	p = 0,9946	p = 0,9942
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	p = 0,4146	p = 0,1043	p = 0,1878	p = 0,3626	p = 0,8198
PT: Husten	entfällt	p = 0,5690	p = 0,8335	p = 0,5259	p = 0,5004
PT: Schmerzen im Oropharynx	entfällt	p = 0,0882	p = 0,9926	p = 0,9941	p = 0,4357
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	p = 0,7878	p = 0,1100	p = 0,1519	p = 0,4893	p = 0,3996
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,9785	p = 0,4177	p = 0,9880	p = 2057	p = 0,9685
PT: Anämie	entfällt	p = 0,9932	p = 0,9929	p = 0,9915	p = 0,9941
PT: Leukopenie	entfällt	p >0,9999	p >0,9999	p >0,9999	p = 0,9999
PT: Neutropenie	p = 0,9999	p = 0,9891	p = 0,9896	p = 0,9912	p = 0,9867

Endpunkt	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,9605	p = 0,8977	p = 0,5760	p = 0,9488	p = 0,9967
PT: Diarrhö	p = 0,1487	p = 0,4324	p = 0,6353	p = 0,2155	p = 0,1398
PT: Erbrechen	p = 0,4050	p = 0,0728	p = 0,7355	p = 0,2218	p = 0,3733
PT: Obstipation	p = 0,6999	p = 0,8761	p = 0,2667	p = 0,4605	p = 0,3937
PT: Stomatitis	p = 0,7122	p = 0,9943	p = 0,9922	p = 0,9945	p = 0,9928
PT: Übelkeit	p = 0,3914	p = 0,0101	p = 0,2905	p = 0,6911	p = 0,2996
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	p = 0,4974	p = 0,5913	p = 0,7220	p = 0,5909	p = 0,9748
PT: Kopfschmerz	p = 0,4912	p = 0,5488	p = 0,9556	p = 0,9739	p = 0,9075
SOC: Gefäßerkrankungen	p = 0,9961	p = 0,2872	p = 0,7724	p = 0,9913	p = 0,2944
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,1855	p = 0,0495	p = 0,7280	p = 0,3871	p = 0,0277
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	p = 0,9092	p = 0,7756	p = 0,6859	p = 0,2986	p = 0,5567
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	p = 0,4249	p = 0,1148	p = 0,8006	p = 0,6825	p = 0,2403
PT: Arthralgie	p = 0,4228	p = 0,5585	p = 0,3213	p = 0,9933	p = 0,9895
PT: Rückenschmerzen	p = 0,7922	p = 0,0463	p = 0,2779	p = 0,7297	p = 0,5460
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p = 0,7035	p = 0,0835	p = 0,6270	p = 0,5308	p = 0,9894
PT: Appetit vermindert	p = 0,3150	p = 0,2227	p = 0,8408	p = 0,4744	p = 0,9913
SOC: Untersuchungen	p = 0,9929	p = 0,9894	p = 0,4761	p = 0,8557	p = 0,6334
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	p = 0,9999	p = 0,9906	p = 0,9904	p = 0,9921	p = 0,9901
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	p >0,9999	p = 0,9920	p = 0,8048	p = 0,9929	p = 0,4904
UE von besonderem Interesse: Es traten keine Ereignisse auf SOC/PT-Ebene mit einer Häufigkeit ≥ 10 Ereignissen in einer der Subgruppen auf, daher wurden keine Interaktions-p-Werte berechnet.					
Quelle: Zusatzanalysen für Studie PALOMA-3 (Datenschnitt: 13.04.2018). Die Analysen basieren jeweils auf den in Abschnitt 4.3.1.3.1 verwendeten Analysesets (ITT-/PRO-/Safety-Analyseset) und Datenschnitten. Interaktionstests wurden gemäß IQWiG-Methodik nur dann durchgeführt, wenn ≥ 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (62), anderenfalls wurde kein Interaktions-p-Wert berechnet und dies in der Tabelle mit „entfällt“ angegeben.					

Endpunkt	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PT: Preferred Term; QLQ C23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala					

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen durchgeführt.

Die Anzahl berechneter Interaktionstests unterscheidet sich je nach Population (postmenopausale Patientinnen, prä-/perimenopausale Patientinnen). Für die postmenopausalen Patientinnen wurden 6 Subgruppen betrachtet. Für prä-/perimenopausale Patientinnen werden 5 Subgruppen betrachtet (Alter entfällt, da alle Patientinnen jünger als 65 Jahre sind).

Die Anzahl berechneter Tests hängt aufgrund der verwendeten Methodik (siehe Abschnitt 4.2.5.5) von der Anzahl Ereignisse ab, sodass insbesondere bei Prä-/perimenopausalen Patientinnen nur bei wenigen Endpunkten auch Interaktionstests durchgeführt wurden.

Die Anzahl betrachteter Interaktionstests ist

- bei postmenopausalen Patientinnen in der Kategorie
 - Alter: 71 Interaktionstests
 - Geografische Region: 67 Interaktionstests
 - Viszerale Metastasen: 72 Interaktionstests
 - Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien: 74 Interaktionstests
 - ECOG-PS: 71 Interaktionstests
 - Therapielinie in der metastasierten Situation: 73 Interaktionstests

- bei prä-/perimenopausalen Patientinnen in der Kategorie
 - Geografische Region: 54 Interaktionstests
 - Viszerale Metastasen: 61 Interaktionstests
 - Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien: 63 Interaktionstests
 - ECOG-PS: 63 Interaktionstests
 - Therapielinie in der metastasierten Situation: 62 Interaktionstests

Gemäß der Definition des p-Wertes führen unter Unabhängigkeit im Mittel 5% der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Ergebnis ($p < 0,05$).

In Tabelle 4-60 wird die tatsächliche Anzahl von Belegen der zufällig erwarteten Anzahl gegenübergestellt.

Tabelle 4-60: Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl von Belegen für Effektmodifikationen

	Postmenopausale Patientinnen			Prä-/perimenopausale Patientinnen		
	Anzahl berechneter Interaktionstests	Anzahl unter Unabhängigkeit erwarteter signifikanter Interaktionstests	Tatsächliche Anzahl signifikanter Interaktionstests	Anzahl berechneter Interaktionstests	Anzahl unter Unabhängigkeit erwarteter signifikanter Interaktionstests	Tatsächliche Anzahl signifikanter Interaktionstests
Alter	71	3,55	2	entfällt	entfällt	entfällt
Geografische Region	67	3,35	0	54	2,7	3
Viszerale Metastasen	72	3,6	5	61	3,05	6
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	74	3,7	1	63	3,15	3
ECOG-PS	71	3,55	7	63	3,15	0
Therapielinie in der metastasierten Situation	73	3,65	1	62	3,1	2

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Alter

Die tatsächliche Anzahl von Effektmodifikationen liegt unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Geografische Region

In der Population der postmenopausalen Patientinnen liegen keine Effektmodifikationen vor. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen entspricht die Anzahl Effektmodifikationen der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Viszerale Metastasen

Bei den Interaktionstests zeigt sich in beiden Populationen eine höhere Anzahl an Effektmodifikationen als zufällig erwartet, in der Population der postmenopausalen

Patientinnen ist der Unterschied gering. Die Effektmodifikationen werden einzeln betrachtet und je nach Lage der Effektschätzer und Konsistenz zur gesamten betrachteten Population auf ihre Fazitrelevanz geprüft.

Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien

Die tatsächliche Anzahl von Effektmodifikationen liegt unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

ECOG-PS

In der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen liegen keine Effektmodifikationen vor. Bei den Interaktionstests der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich eine höhere Anzahl an Effektmodifikationen als zufällig erwartet. Die Effektmodifikationen werden einzeln betrachtet und je nach Lage der Effektschätzer und Konsistenz zur gesamten betrachteten Population auf ihre Fazitrelevanz geprüft.

Therapielinie in der metastasierten Situation

Die tatsächliche Anzahl von Effektmodifikationen liegt unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Gesamtdarstellung aller Subgruppenanalysen

Aus Gründen der Vollständigkeit sind im Folgenden alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen tabellarisch dargestellt bei denen gemäß Interaktionstest eine Effektmodifikation vorliegt. Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.7.1 Subgruppenergebnisse zu OS

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analyseset)

Auswertung Merkmal (Population)	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
OS					
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0461					
Nein	16/21 (76,2)	21,8 [16,3; 26,4]	5/11 (45,5)	42,2 [19,9; NE]	2,53 [0,92; 6,97]; 0,0636
Ja	24/51 (47,1)	48,3 [27,7; NA]	13/25 (52,0)	34,6 [20,3; NE]	0,73 [0,37; 1,45]; 0,3740
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

In keiner der beiden betrachteten Subgruppen liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte vor. Dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Es liegt demnach daher keine fazitrelevanten Effektmodifikation vor.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.7.2 Subgruppenergebnisse zu PFS

Die Subgruppenanalysen des PFS zeigen keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.7.3 Subgruppenergebnisse zu Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analyseset)

Auswertung Merkmal (Population)	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie					
Alter (postmenopausale Patientinnen), p=0,0091					
<65 Jahre	155/189 (82,0)	14,2 [12,0; 17,0]	77/95 (81,1)	11,1 [7,8; 15,6]	0,86 [0,65; 1,13]; 0,2730
≥65 Jahre	64/86 (74,4)	22,7 [16,8; 28,6]	37/43 (86,0)	7,4 [5,3; 13,4]	0,45 [0,30; 0,69]; 0,0001
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall					

In beiden Subgruppen bestehen numerische Vorteile zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. In der Subgruppe der Patientinnen ≥65 Jahre ist dieser Vorteil von statistischer Signifikanz. Der Unterschied wird aufgrund fehlender Konsistenz einer möglichen Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“ über mehrere Endpunkte hinweg als nicht fazitrelevant erachtet.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.7.4 Subgruppenergebnisse zu Symptomatik

Die Subgruppenanalysen des EQ-5D VAS zeigen keine Effektmodifikationen.

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analyseset)

Auswertung Merkmal (Population)	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Fatigue					
ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen), p=0,0407					
0	112/147 (76,2)	1,9 [1,8; 2,8]	47/84 (56,0)	2,9 [1,9; 10,2]	1,40 [0,99; 1,96]; 0,0436
1	75/119 (63,0)	2,2 [1,9; 4,9]	32/48 (66,7)	1,9 [1,0; 2,9]	0,81 [0,53; 1,22]; 0,3054
Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen), p=0,0311					
Nein	84/111 (75,7)	1,9 [1,2; 2,8]	29/53 (54,7)	2,8 [1,9; NE]	1,60 [1,05; 2,45]; 0,0238
Ja	103/155 (66,5)	2,2 [1,9; 4,8]	50/79 (63,3)	1,9 [1,8; 4,6]	0,89 [0,63; 1,24]; 0,5427
Schmerz					
Geografische Region (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0434					
Asien-Pazifik	23/30 (76,7)	7,2 [1,9; 16,4]	5/11 (45,5)	22,2 [1,0; 22,2]	1,39 [0,52; 3,71]; 0,4935
Europa	6/14 (42,9)	14,3 [2,8; NE]	7/12 (58,3)	4,6 [1,0; NE]	0,48 [0,15; 1,53]; 0,2065
Nordamerika	11/25 (44,0)	19,4 [1,9; NE]	6/11 (54,5)	1,0 [1,0; NE]	0,32 [0,11; 0,96]; 0,0515
Dyspnoe					
ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen), p=0,0368					
0	78/147 (53,1)	10,3 [5,4; 21,4]	36/84 (42,9)	8,8 [4,6; NE]	1,03 [0,69; 1,53]; 0,8670
1	52/119 (43,7)	15,9 [10,2; NE]	25/48 (52,1)	4,0 [2,1; 24,9]	0,53 [0,33; 0,87]; 0,0110
Therapielinie in der metastasierten Situation (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0422					
Erstlinien- therapie	9/17 (52,9)	7,3 [4,6; NE]	2/9 (22,2)	NE [1,0; NE]	2,30 [0,49; 10,68]; 0,2776
Zweit- und Folge- linien- therapie	19/52 (36,5)	22,3 [12,1; NE]	12/25 (48,0)	12,4 [1,0; NE]	0,40 [0,19; 0,86]; 0,0183
Appetitlosigkeit					
ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen), p=0,0285					
0	71/147 (48,3)	19,6 [6,8; 25,0]	28/84 (33,3)	40,8 [10,2; NE]	1,33 [0,86; 2,06]; 0,2015
1	56/119 (47,1)	11,5 [6,7; 41,6]	26/48 (54,2)	4,6 [2,1; 14,5]	0,66 [0,41; 1,06]; 0,0819

Auswertung Merkmal (Population)	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Geografische Region (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0181					
Asien-Pazifik	19/30 (63,3)	10,9 [5,3; 20,9]	3/11 (27,3)	NE [1,8; NE]	1,65 [0,48; 5,67]; 0,4180
Europa	8/14 (57,1)	7,4 [1,0; NE]	2/12 (16,7)	NE [4,6; NE]	3,67 [0,78; 17,39]; 0,0851
Nordamerika	11/25 (44,0)	18,2 [2,1; NE]	7/11 (63,6)	1,0 [1,0; NE]	0,41 [0,15; 1,10]; 0,0887
Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0327					
Nein	14/25 (56,0)	20,9 [7,1; 43,3]	1/12 (8,3)	NE [8,5; NE]	6,78 [0,89; 51,82]; 0,0332
Ja	24/44 (54,5)	9,2 [2,8; 28,8]	11/22 (50,0)	4,6 [1,0; NE]	0,69 [0,33; 1,44]; 0,3326
Finanzielle Schwierigkeiten					
Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0249					
Nein	12/25 (48,0)	28,8 [8,3; NE]	3/12 (25,0)	30,6 [2,8; NE]	1,49 [0,42; 5,30]; 0,5366
Ja	8/44 (18,2)	NE [17,7; NE]	9/22 (40,9)	21,8 [1,0; 21,8]	0,29 [0,11; 0,77]; 0,0096
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Fatigue – ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 0 liegt ein statistisch signifikanter, jedoch nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 1 liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Fatigue - Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen ohne viszerale Metastasen liegt ein statistisch signifikanter, jedoch nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Schmerz - Geografische Region (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In keiner der drei betrachteten Subgruppen liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte vor. Dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Es liegt demnach keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Dyspnoe - ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 1 liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 0 liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Dyspnoe - Therapielinie in der metastasierten Situation (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen in Zweit- und Folgetherapie liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Appetitlosigkeit - ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen)

In keiner der beiden betrachteten Subgruppen liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte vor. Dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Es liegt demnach keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Appetitlosigkeit - Geografische Region (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In keiner der drei betrachteten Subgruppen liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte vor. Dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Es liegt demnach keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Appetitlosigkeit - Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen ohne viszerale Metastasen liegt ein statistisch signifikanter, jedoch nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Finanzielle Schwierigkeiten - Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen ohne viszerale Metastasen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht

dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Alle zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analyseset)

Auswertung Merkmal (Population)	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen), p=0,0302					
Nein	72/111 (64,9)	4,9 [2,8; 8,5]	17/53 (32,1)	NE [8,3; NE]	2,14 [1,26; 3,63]; 0,0036
Ja	76/155 (49,0)	10,1 [6,7; 26,7]	29/79 (36,7)	NE [4,6; NE]	1,00 [0,65; 1,54]; 0,9884
Geografische Region (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0427					
Asien-Pazifik	14/30 (46,7)	20,9 [8,5; 36,8]	4/11 (36,4)	NE [1,0; NE]	0,78 [0,24; 2,49]; 0,6815
Europa	7/14 (50,0)	6,5 [2,8; NE]	3/12 (25,0)	45,6 [1,0; 45,6]	2,41 [0,50; 11,63]; 0,2583
Nordamerika	14/25 (56,0)	6,4 [1,0; NE]	8/11 (72,7)	1,7 [1,0; 2,9]	0,41 [0,16; 1,06]; 0,0645
Symptome im Brustbereich					
ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen), p=0,0225					
0	43/147 (29,3)	NE [27,2; NE]	15/84 (17,9)	NE [NE; NE]	1,37 [0,76; 2,47]; 0,2892
1	37/119 (31,1)	32,4 [18,0; NE]	17/48 (35,4)	8,3 [3,3; NE]	0,50 [0,28; 0,91]; 0,0216
Symptome im Armbereich					
ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen), p=0,0078					
0	81/147 (55,1)	11,4 [6,9; 19,4]	38/84 (45,2)	8,3 [6,2; NE]	1,08 [0,73; 1,58]; 0,6912
1	63/119 (52,9)	9,0 [4,7; 25,8]	31/48 (64,6)	2,8 [1,9; 3,3]	0,49 [0,32; 0,77]; 0,0018
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0066					
Nein	14/18 (77,8)	1,9 [1,0; 6,2]	4/10 (40,0)	6,5 [1,0; NE]	2,77 [0,91; 8,46]; 0,0607
Ja	24/51 (47,1)	10,5 [4,9; NE]	15/24 (62,5)	2,8 [1,8; 12,2]	0,48 [0,25; 0,92]; 0,0276
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Nebenwirkungen der systemischen Therapie - Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen ohne viszerale Metastasen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Nebenwirkungen der systemischen Therapie - Geografische Region (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In keiner der drei betrachteten Subgruppen liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte vor. Dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Es liegt demnach keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Symptome im Brustbereich - ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 1 liegt ein statistisch signifikanter, jedoch nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 0 liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Symptome im Armbereich - ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 1 liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 0 liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Symptome im Armbereich - Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit dokumentierter Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien liegt ein statistisch signifikanter, jedoch nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen, die keine dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien haben, liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Alle zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.7.5 Subgruppenergebnisse zu gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analyseset)

Auswertung Merkmal (Population)	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Rollenfunktion					
Alter (postmenopausale Patientinnen), p=0,0204					
<65 Jahre	94/184 (51,1)	10,2 [4,6; 21,4]	56/89 (62,9)	2,8 [1,9; 6,6]	0,70 [0,50; 0,97]; 0,0333
≥65 Jahre	55/82 (67,1)	6,5 [2,0; 12,0]	15/43 (34,9)	NE [2,8; NE]	1,43 [0,79; 2,57]; 0,2095
Körperliche Funktion					
Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen), p=0,0070					
Nein	54/111 (48,6)	19,8 [6,9; 33,3]	14/53 (26,4)	34,8 [19,3; NE]	1,77 [0,98; 3,18]; 0,0584
Ja	58/155 (37,4)	19,6 [15,9; NE]	32/79 (40,5)	12,0 [2,9; NE]	0,66 [0,42; 1,02]; 0,0619
Therapielinie in der metastasierten Situation (postmenopausale Patientinnen), p=0,0414					
Erstlinien- therapie	29/56 (51,8)	11,8 [4,6; 17,7]	7/27 (25,9)	NE [3,5; NE]	2,05 [0,90; 4,69]; 0,0756
Zweit- und Folgelinien- therapie	83/210 (39,5)	27,7 [18,2; NE]	39/105 (37,1)	12,0 [8,5; NE]	0,82 [0,56; 1,20]; 0,3034
Soziale Funktion					
ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen), p=0,0220					
0	79/147 (53,7)	13,8 [5,3; 20,3]	33/84 (39,3)	17,7 [6,4; NE]	1,18 [0,78; 1,77]; 0,4223
1	62/119 (52,1)	14,0 [4,6; 18,7]	28/48 (58,3)	2,8 [1,9; 8,3]	0,58 [0,36; 0,92]; 0,0224
Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen), p=0,0486					
Nein	70/111 (63,1)	8,7 [3,0; 17,4]	23/53 (43,4)	14,5 [5,7; NE]	1,26 [0,79; 2,03]; 0,3307
Ja	71/155 (45,8)	14,3 [6,9; 20,3]	38/79 (48,1)	4,9 [1,9; NE]	0,70 [0,47; 1,04]; 0,0868
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Rollenfunktion - Alter (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen unter 65 Jahren liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen ≥ 65 Jahre liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Körperliche Funktion - Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen)

In keiner der beiden betrachteten Subgruppen liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte vor. Dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Es liegt demnach keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Körperliche Funktion - Therapielinie in der metastasierten Situation (postmenopausale Patientinnen)

In keiner der beiden betrachteten Subgruppen liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte vor. Dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Es liegt demnach keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Soziale Funktion - ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 1 liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 0 liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Soziale Funktion - Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen)

In keiner der beiden betrachteten Subgruppen liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte vor. Dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Es liegt demnach keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Alle zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analyseset)

Auswertung Merkmal (Population)	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Körperbild					
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0318					
Nein	12/18 (66,7)	2,1 [1,0; 12,1]	2/10 (20,0)	NE [2,8; NE]	4,21 [0,94; 18,84]; 0,0425
Ja	21/51 (41,2)	17,7 [8,5; NE]	9/24 (37,5)	12,4 [1,9; NE]	0,67 [0,30; 1,49]; 0,3357
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23					

Körperbild - Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen, die keine dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien haben liegt ein statistisch signifikanter, jedoch nicht fazitrelevanter Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit dokumentierter Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.7.6 Subgruppenergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Effektmodifikationen liegen lediglich in der Endpunktkategorie häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (Inzidenz $\geq 20\%$) nach SOC und PT vor.

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für Endpunkt häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (Inzidenz $\geq 20\%$) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analyseset)

Auswertung Merkmal (Population)	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0041					
Nein	23/26 (88,5)	2,9 [1,3; 5,3]	6/13 (46,2)	NE [0,2; NE]	1,85 [0,75; 4,57]; 0,1794
Ja	28/45 (62,2)	2,8 [0,9; 12,6]	20/23 (87,0)	0,5 [0,1; 0,6]	0,40 [0,22; 0,71]; 0,0016
PT: Ermüdung					
Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen), p=0,0476					
Nein	56/114 (49,1)	15,2 [5,1; NE]	13/54 (24,1)	NE [NE; NE]	2,08 [1,14; 3,81]; 0,0147
Ja	68/160 (42,5)	16,5 [6,5; NE]	30/82 (36,6)	27,4 [7,4; NE]	0,99 [0,64; 1,52]; 0,9635
PT: Übelkeit					
Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0101					
Nein	16/26 (61,5)	4,4 [0,4; NE]	3/13 (23,1)	NE [8,4; NE]	3,33 [0,97; 11,46]; 0,0418
Ja	14/45 (31,1)	NE [12,5; NE]	11/23 (47,8)	14,9 [0,5; 14,9]	0,55 [0,25; 1,21]; 0,1346
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien (postmenopausale Patientinnen), p=0,0396					
Nein	20/52 (38,5)	11,3 [7,2; NE]	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	5,07 [1,18; 21,70]; 0,0150
Ja	124/222 (55,9)	9,2 [7,4; 14,3]	45/109 (41,3)	9,5 [5,8; 31,0]	1,04 [0,74; 1,47]; 0,8297
Therapielinie (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0277					
Erstlinien-therapie	14/18 (77,8)	2,6 [0,8; 5,1]	1/9 (11,1)	NE [3,8; NE]	10,12 [1,33; 77,21]; 0,0059
Zweit- und Folgelinien-therapie	30/53 (56,6)	9,3 [5,2; 13,9]	12/27 (44,4)	8,7 [3,5; NE]	0,92 [0,47; 1,82]; 0,8160
Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0495					
Nein	21/26 (80,8)	5,0 [0,9; 9,3]	4/13 (30,8)	NE [3,5; NE]	3,27 [1,12; 9,57]; 0,0222
Ja	23/45 (51,1)	8,8 [4,3; 20,6]	9/23 (39,1)	8,7 [2,2; NE]	0,86 [0,39; 1,92]; 0,7145

Auswertung Merkmal (Population)	Palbociclib+Fulvestrant		Placebo+Fulvestrant		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen), p=0,0344					
0	95/151 (62,9)	6,5 [4,0; 8,5]	48/86 (55,8)	4,7 [2,6; 9,8]	0,92 [0,65; 1,30]; 0,6234
1	68/123 (55,3)	10,2 [6,5; 15,3]	33/50 (66,0)	1,5 [1,0; 3,4]	0,50 [0,32; 0,76]; 0,0010
PT: Rückenschmerzen					
Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen), p=0,0463					
Nein	10/26 (38,5)	NE [8,4; NE]	2/13 (15,4)	NE [16,6; NE]	1,92 [0,42; 8,84]; 0,3969
Ja	10/45 (22,2)	NE [15,2; NE]	8/23 (34,8)	8,4 [6,5; NE]	0,30 [0,11; 0,84]; 0,0150
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis					

SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen ohne viszerale Metastasen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

PT: Ermüdung - Viszerale Metastasen (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen ohne viszerale Metastasen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

PT: Übelkeit - Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen ohne viszerale Metastasen liegt ein statistisch signifikanter, jedoch nicht fazitrelevanten Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt

vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen, die keine dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien haben, liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit dokumentierter Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Therapielinie in der metastasierten Situation (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen in Zweit- und Folgetherapie liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen ohne viszerale Metastasen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - ECOG-PS (postmenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 1 liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der postmenopausalen Patientinnen insgesamt. In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit ECOG-PS 0 liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

PT: Rückenschmerzen - Viszerale Metastasen (prä-/perimenopausale Patientinnen)

In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant vor. In der Subgruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen ohne

viszerale Metastasen liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor, dies entspricht dem Ergebnis der Analyse der prä-/perimenopausalen Patientinnen insgesamt. Von einer fazitrelevanten Effektmodifikation wird demnach nicht ausgegangen.

Alle zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

Fazit

In der Gesamtschau der Argumente und Überlegungen werden die aktuellen Ergebnisse der Subgruppenanalysen als zufällig eingestuft. Es lässt sich in keiner der Populationen eine Subgruppe erkennen, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Sicherheit aufweist bzw. bei der eine medizinische Rationale für tatsächliche Effektmodifikationen besteht.

4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib wird eine direkt vergleichende RCT, die Studie PALOMA-3, eingeschlossen. Im Rahmen der Studie PALOMA-3 wurden 521 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs mit Progression nach vorausgegangener endokriner Therapie behandelt. PALOMA-3 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 in den Behandlungsarm mit Palbociclib+Fulvestrant bzw. Placebo+Fulvestrant randomisiert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PALOMA-3 wird als niedrig eingestuft. Da die Dauer der Behandlung patientenindividuell ist, werden Ereigniszeitanalysen für die Bewertung des Behandlungseffekts herangezogen soweit gemäß Methodik hinreichend viele Ereignisse für eine valide Analyse vorliegen, siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2.

Die Ergebnisse werden basierend auf dem Datenschnitt vom 13.04.2018 für die Population der postmenopausalen Patientinnen sowie die Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen dargestellt. Für PFS lag der Datenschnitt der finalen Analyse vom 05.12.2014 bereits bei der Ersteinreichung vor (siehe Abschnitt 4.1).

Mortalität

Die finale Analyse des OS zeigt eine signifikante Verbesserung des OS unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,76 [0,58; 0,98]; 0,0335). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos des Versterbens um 24%. Im Palbociclib+Fulvestrant-Arm der Studie sind 58,5% der Patientinnen verstorben, im Vergleichsarm 65,9% der Patientinnen. Die unstratifizierte Analyse bestätigt die Ergebnisse. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane OS beträgt unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant 34,8 Monate, im Vergleichsarm 27,1 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des OS um 7,7 Monate.

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, die geschätzten medianen Überlebenszeiten sind gleich.

Morbidität

Hinsichtlich des PFS liegt kein neuer Datenschnitt im Vergleich zur Erstbewertung vor. Nach Inkrafttreten des 3. Amendments zum Studienprotokoll im Oktober 2015, ab dem die systematische und kontrollierte Bewertung des PFS nicht länger vorgesehen war, ist aufgrund des daraus resultierenden Verzerrungspotenzials eine Aktualisierung dieses Endpunkts nicht adäquat, weswegen er nicht Bestandteil des aktuellen Datenschnitts war. In beiden betrachteten Populationen zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigt in beiden Populationen statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Bei postmenopausalen Patientinnen liegt das HR [95%-KI] in der stratifizierten Analyse bei 0,71 [0,56; 0,89], der p-Wert ist 0,0030. Für prä-/peri-menopausale Patientinnen ist das Ergebnis vergleichbar (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,50 [0,32; 0,79]; 0,0022).

Die Symptomatik der Patientinnen wurde mittels der EQ-5D VAS und der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Die Analysen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS und des EORTC QLQ-BR23 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weist in der Population der postmenopausalen Patientinnen bei Betrachtung des HR für das Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,63 [0,48; 0,84]; 0,0015). Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich ebenfalls ein numerischer Vorteil gleicher Größe, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,58 [0,32; 1,05]; 0,0851).

Zusammenfassend zeigt sich bei Betrachtung der Morbidität anhand des PFS und der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den Behandlungsgruppen zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant in beiden Populationen. Die Betrachtung der Morbidität anhand der verwendeten Fragebögen zeigt in der Subskala Schmerz bei postmenopausalen Patientinnen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Die Analysen bezüglich der Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 zeigen in keiner der Skalen fazitrelevante Unterschiede.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führen, bestehen in keiner der betrachteten Populationen statistisch signifikante Unterschiede. Auch bei Betrachtung der häufigen SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten häufiger im Behandlungsarm mit Palbociclib auf. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]; p-Wert postmenopausale Patientinnen 4,54 [3,22; 6,41]; $<0,0001$; prä-/perimenopausale Patientinnen 5,90 [2,91; 11,95]; $<0,0001$). Betrachtet man häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich sowohl auf SOC- als auch auf PT-Ebene statistisch signifikante und fazitrelevante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie der SOC Untersuchungen. In keiner der weiteren SOC/PT bestehen statistisch signifikante oder fazitrelevante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant.

Bei Betrachtung der häufigen UE aller Grade nach SOC und PT zeigen sich signifikante und fazitrelevante Effekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant in folgenden SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Untersuchungen. Auf PT-Ebene zeigen sich signifikante und fazitrelevante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant bei den Laborparametern Anämie (nur bei postmenopausalen Patientinnen), Leukopenie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt und Neutrophilenzahl erniedrigt. In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen. In keiner der zahlreichen weiteren SOC/PT bestehen statistisch signifikante oder fazitrelevante Behandlungseffekte zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant.

Zusammenfassend zeigen sich Nachteile der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant im Wesentlichen bei Blutparametern. Diese typischen Nebenwirkungen von CDK4/6-Inhibitoren

sind bekannt und durch Dosisreduktionen handhabbar, was sich in den niedrigen Abbruchraten aufgrund von UE widerspiegelt.

Generell zeigen sich konsistente Ergebnisse bezüglich der Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE über beide Populationen hinweg. Die Subgruppenanalysen hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE zeigen über alle betrachteten Subgruppen hinweg keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.6.**

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

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.6)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT erfolgt ein direkter Vergleich anhand der RCT PALOMA-3. Die Studie PALOMA-3 ist nach § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) zuzuordnen (109). Es handelt sich um einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant zur zVT Fulvestrant in Monotherapie. In beiden Behandlungsgruppen wird bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zusätzlich das GnRH-Analogon Goserelin gegeben. Die Behandlungsdauer ist patientenindividuell. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, zur Verschlechterung der Symptome, zu einer inakzeptablen Toxizität, zum Tod oder ihrem Widerruf der Einwilligungserklärung.

Die Studie PALOMA-3 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Durch das randomisierte und doppelblinde Design der Studie wird bei allen Endpunkten, auch bei den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Die Studienpopulation der PALOMA-3 ist hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika auf die Behandlungsrealität in Deutschland übertragbar. Aufgrund der Unterteilung der zVT für post- und prä-/perimenopausalen Patientinnen durch den G-BA, wird auch die Darstellung im Dossier in zwei getrennten Populationen vorgenommen: einerseits postmenopausale, andererseits prä- und perimenopausale Patientinnen. Da der Menopausenstatus in der Studie PALOMA-3 einen Stratifizierungsfaktor darstellt, ist eine getrennte Betrachtung der beiden Populationen unproblematisch.

Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext liefert Abschnitt 4.3.1.2.1.

Alle im vorliegenden Nutzendossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind gemäß der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant, sie wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert. Die Studie ist somit in vollem Umfang geeignet, um für alle Aussagen zum Zusatznutzen bei Resultaten, die die geforderten Ansprüche an die Effektmaße (KI-Grenzen, p-Werte; vgl. (62)) erfüllen, die Evidenzstufe eines **Hinweises** zu beanspruchen. Bei Endpunkten, bei denen z. B. aufgrund fehlender Ereignisse in einem der beiden Studienarme zur Ermittlung eines Effekts andere Größen als das HR herangezogen werden müssen (z. B. RR), wird von einem

dadurch erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen und die Evidenzstufe in diesen Fällen auf einen **Anhaltspunkt** herabgesetzt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die nachfolgenden Tabellen geben für beide betrachteten Populationen einen Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zVT auf Endpunktebene. Im Anschluss an die Tabellen erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Ableitbarkeit eines Zusatznutzens, dessen eventuellen Ausmaßes sowie hinsichtlich der Aussagekraft.

Tabelle 4-77: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (postmenopausale Patientinnen)

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	0,76 [0,58; 0,98]; 0,0335 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität		
PFS	0,41 [0,30; 0,56]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,71 [0,56; 0,89]; 0,0030 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
EQ-5D VAS	1,09 [0,82; 1,43]; 0,5274	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik), TTD		
Fatigue	1,15 [0,88; 1,49]; 0,2803	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	0,85 [0,63; 1,15]; 0,2992	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	0,63 [0,48; 0,84]; 0,0015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Dyspnoe	0,80 [0,59; 1,09]; 0,1608	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	1,05 [0,77; 1,43]; 0,7198	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	1,00 [0,73; 1,38]; 0,9948	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	1,02 [0,74; 1,41]; 0,8503	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,00 [0,71; 1,42]; 0,9653	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	0,91 [0,60; 1,40]; 0,6748	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Symptomatik), TTD		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,40 [1,00; 1,96]; 0,0421	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	0,96 [0,63; 1,45]; 0,8508	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	0,81 [0,60; 1,08]; 0,1634	Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	1,43 [0,72; 2,81]; 0,2996	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), TTD		
Globaler Gesundheitsstatus	0,79 [0,60; 1,05]; 0,1154	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,89 [0,67; 1,19]; 0,4424	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	1,00 [0,70; 1,41]; 0,9923	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	0,74 [0,54; 1,00]; 0,0507	Zusatznutzen, nicht belegt
Kognitive Funktion	0,99 [0,74; 1,33]; 0,9800	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Soziale Funktion	0,91 [0,67; 1,24]; 0,5905	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Lebensqualität), TTD		
Körperbild	0,93 [0,66; 1,30]; 0,6567	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität	0,93 [0,62; 1,40]; 0,7567	Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	1,30 [0,67; 2,50]; 0,4329	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	0,73 [0,52; 1,04]; 0,0804	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	0,77 [0,48; 1,24]; 0,2798	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant aufgrund UE	0,56 [0,23; 1,37]; 0,1813	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Therapie mit Palbociclib/Placebo aufgrund UE	0,73 [0,33; 1,62]; 0,4173	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Therapie mit Fulvestrant aufgrund UE	0,56 [0,23; 1,37]; 0,1813	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	4,54 [3,22; 6,41]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,80 [0,39; 8,27]; 0,4452	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,44 [0,16; 1,24]; 0,1127	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Pleuraerguss	RR: 0,33 [0,06; 1,96]; 0,2226	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 6,48 [0,37; 114,12]; 0,2019	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,84 [0,21; 3,30]; 0,8019	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,47 [0,11; 1,97]; 0,2886	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,73 [0,25; 2,14]; 0,5685	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	RR: 0,37 [0,08; 1,64]; 0,1915	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR: 0,25 [0,05; 1,34]; 0,1050	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT – der Schwellenwert von 2% wurde in keiner SOC überschritten.		
Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,50 [0,56; 4,05]; 0,4202	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Ermüdung	1,75 [0,37; 8,24]; 0,4750	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,56 [0,20; 1,61]; 0,2779	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20,64 [8,47; 50,32]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Anämie	1,17 [0,37; 3,68]; 0,7829	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukopenie	31,95 [4,43; 230,37]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutropenie	RR: 140,99 [8,84; 2247,97]; 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,03 [0,36; 2,90]; 0,9580	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Aszites	RR: 0,06 [0,00; 1,02]; 0,0516	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	1,41 [0,30; 6,49]; 0,6595	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gefäßerkrankungen	1,61 [0,34; 7,53]; 0,5399	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Hypertonie	2,76 [0,34; 22,22]; 0,3207	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	RR: 0,50 [0,10; 2,43]; 0,3870	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,88 [0,31; 2,52]; 0,8172	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,50 [0,20; 1,28]; 0,1424	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Pathologische Fraktur	RR: 0,07 [0,00; 1,37]; 0,0797	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,00 [0,35; 2,89]; 0,9999	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Untersuchungen	6,51 [3,02; 14,07]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Aspartataminotransferase erhöht	0,71 [0,22; 2,36]; 0,5797	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	RR: 40,35 [2,50; 651,31]; 0,0092 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	RR: 53,31 [3,32; 856,81]; 0,0050 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,21 [0,05; 0,91]; 0,0215 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Häufige UE jeglichen CTCAE Grades (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,13 [0,87; 1,46]; 0,3617	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Ermüdung	1,31 [0,93; 1,86]; 0,1220	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Augenerkrankungen	1,57 [0,94; 2,62]; 0,0797	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,32 [0,94; 1,86]; 0,1079	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Husten	1,29 [0,76; 2,19]; 0,3405	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1,79 [1,23; 2,61]; 0,0020 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7,26 [4,82; 10,94]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Anämie	1,94 [1,21; 3,10]; 0,0050 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Leukopenie	23,74 [5,85; 96,38]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutropenie	44,51 [14,21; 139,44]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,19 [0,92; 1,55]; 0,1790	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Diarrhö	0,98 [0,63; 1,53]; 0,9466	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Obstipation	1,27 [0,77; 2,09]; 0,3508	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Übelkeit	1,08 [0,74; 1,57]; 0,6953	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	1,03 [0,75; 1,41]; 0,8458	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Kopfschmerz	1,18 [0,76; 1,84]; 0,4520	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gefäßerkrankungen	0,97 [0,64; 1,46]; 0,8786	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,21 [0,87; 1,69]; 0,2596	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	0,93 [0,60; 1,46]; 0,7524	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,72 [0,55; 0,94]; 0,0152	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Arthralgie	0,64 [0,40; 1,02]; 0,0568	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,27 [0,82; 1,99]; 0,2876	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Untersuchungen	2,76 [1,88; 4,04]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	8,50 [3,44; 21,00]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	RR: 66,26 [4,13; 1062,3]; 0,0031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
UE von besonderem Interesse		
PT: Febrile Neutropenie	RR: 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenische Sepsis	RR: 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenische Infektion	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Erkrankungen der Linse	1,80 [0,74; 4,36]; 0,1866	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 5,48 [0,31; 98,39]; 0,2483	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	RR 0,50 [0,07; 3,49]; 0,4812	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QT: Q-Welle und T-Welle; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 4-78: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (prä-/perimenopausale Patientinnen)

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	1,20 [0,67; 2,16]; 0,5463	Zusatznutzen nicht belegt
PFS	0,44 [0,23; 0,85]; 0,0123 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,50 [0,32; 0,79]; 0,0022 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
EQ-5D VAS	0,74[0,40; 1,36]; 0,3067	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik), TTD		
Fatigue	0,87 [0,51; 1,49]; 0,6586	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	0,92 [0,53; 1,59]; 0,8247	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	0,58 [0,32; 1,05]; 0,0851	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	0,61 [0,32; 1,20]; 0,1561	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	0,85 [0,44; 1,67]; 0,6967	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	1,12 [0,58; 2,18]; 0,6387	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	0,91 [0,50; 1,64]; 0,7538	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,12 [0,57; 2,19]; 0,7206	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	0,60 [0,29; 1,23]; 0,1672	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Symptomatik), TTD		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,91 [0,48; 1,70]; 0,8076	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	0,76 [0,32; 1,80]; 0,5447	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	0,79 [0,45; 1,40]; 0,4354	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Belastung durch Haarausfall	RR: 7,50 [0,44; 127,58]; 0,1634	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), TTD		
Globaler Gesundheitsstatus	0,81 [0,47; 1,41]; 0,4564	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,66 [0,37; 1,18]; 0,1720	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	0,97 [0,49; 1,92]; 0,9396	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	0,81 [0,42; 1,57]; 0,5420	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	0,58 [0,34; 1,01]; 0,0552	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	1,13 [0,60; 2,14]; 0,6743	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Lebensqualität), TTD		
Körperbild	1,20 [0,59; 2,41]; 0,6270	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität	1,31 [0,60; 2,86]; 0,5010	Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	1,77 [0,66; 4,75]; 0,2487	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	1,06 [0,49; 2,30]; 0,8724	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	0,82 [0,33; 2,04]; 0,6637	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant aufgrund UE	RR: 3,60 [0,19; 67,81]; 0,3929	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Therapie mit Palbociclib/Placebo aufgrund UE	RR: 5,65 [0,32; 99,48]; 0,2365	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch der Therapie mit Fulvestrant aufgrund UE	RR: 5,65 [0,32; 99,48]; 0,2365	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	5,90 [2,91; 11,95]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT – es liegen keine fazitrelevanten Ergebnisse vor		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,93 [0,17; 4,97]; 0,9299	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Fieber	RR: 1,01 [0,10; 10,81]; 0,9908	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Progression einer Erkrankung	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Schmerz	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Febrile Neutropenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,51 [0,03; 7,87]; 0,6274	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Ösophagusstenose	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,01 [0,10; 10,81]; 0,9908	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Stimmbandparese	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,68 [0,16; 2,86]; 0,5947	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Harnwegsinfektion	RR: 0,51 [0,03; 7,87]; 0,6274	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Pneumonie	RR: 0,10 [0,01; 2,09]; 0,1385	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Pyelonephritis	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR: 0,51 [0,03; 7,87]; 0,6274	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Humerusfraktur	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo und Fulvestrant aufgrund UE		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Thrombozytopenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch von Palbociclib/Placebo aufgrund UE		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 3,60 [0,19; 67,81]; 0,3929	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Thrombozytopenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch von Fulvestrant aufgrund UE		

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Thrombozytopenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 1,01 [0,10; 10,81]; 0,9908	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Progression einer Erkrankung	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Schmerz	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Dyspnoe	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Husten mit Auswurf	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35,18 [4,84; 255,49]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Anämie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Febrile Neutropenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukopenie	RR: 15,93 [0,98; 258,88]; 0,0517	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukozytose	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenie	RR: 46,76 [2,96; 737,87]; 0,0063 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Thrombozytopenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 2,03 [0,24; 17,49]; 0,5200	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Diarrhö	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	RR: 0,76 [0,13; 4,35]; 0,7584	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Migräne	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Synkope	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 2,03 [0,24; 17,49]; 0,5200	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Pneumonie	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR: 0,25 [0,02; 2,70]; 0,2558	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Rückenschmerzen	RR: 0,25 [0,02; 2,70]; 0,2558	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Schmerz in einer Extremität	RR: 0,51 [0,03; 7,87]; 0,6274	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,51 [0,07; 3,45]; 0,4878	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Hypalbuminämie	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Hyperglykämie	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Untersuchungen	RR: 21,07 [1,31; 338,69]; 0,0315 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Alaninaminotransferase erhöht	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Aspartataminotransferase erhöht	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	RR: 14,90 [0,91; 242,92]; 0,0578	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	RR: 14,90 [0,91; 242,92]; 0,0578	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Humerusfraktur	RR: 0,17 [0,01; 4,10]; 0,2762	Zusatznutzen nicht belegt
Häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,66 [0,41; 1,09]; 0,1120	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Ermüdung	1,09 [0,54; 2,21]; 0,7980	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Augenerkrankungen	7,00 [0,92; 53,06]; 0,0281	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,12 [0,57; 2,21]; 0,7489	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Husten	0,94 [0,36; 2,47]; 0,9002	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Schmerzen im Oropharynx	1,40 [0,45; 4,30]; 0,5604	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4,04 [1,71; 9,57]; 0,0006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11,72 [4,23; 32,46] <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Anämie	4,26 [0,98; 18,49]; 0,0346	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Leukopenie	RR: 21,07 [1,31; 338,69]; 0,0315 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutropenie	40,31 [5,56; 292,15]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,05 [0,65; 1,71]; 0,8481	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Diarrhö	1,49 [0,64; 3,50]; 0,3517	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Erbrechen	1,23 [0,56; 2,70]; 0,6043	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Obstipation	1,09 [0,45; 2,64]; 0,8558	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Stomatitis	3,51 [0,80; 15,44]; 0,0774	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Übelkeit	1,12 [0,58; 2,13]; 0,7394	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0,83 [0,47; 1,47]; 0,5141	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Kopfschmerz	0,96 [0,45; 2,05]; 0,9237	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gefässerkrankungen	1,15 [0,50; 2,64]; 0,7286	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,52 [0,81; 2,87]; 0,1904	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	1,19 [0,50; 2,85]; 0,6885	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,82 [0,48; 1,37]; 0,4320	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Arthralgie	1,02 [0,44; 2,37]; 0,9616	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Rückenschmerzen	0,61 [0,28; 1,35]; 0,2210	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,10 [0,49; 2,49]; 0,8122	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Appetit vermindert	1,24 [0,44; 3,48]; 0,6694	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Untersuchungen	4,16 [1,62; 10,64]; 0,0014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	7,82 [1,86; 32,90]; 0,0009 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	4,79 [1,11; 20,71]; 0,0210 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
UE von besonderem Interesse		
PT: Febrile Neutropenie	RR: 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenische Sepsis	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenische Infektion	Keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Erkrankungen der Linse	RR: 7,71 [0,45; 131,29]; 0,1580	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Interstitielle Lungenkrankheit	RR: 1,17 [0,02; 1,57]; 0,1177	Zusatznutzen nicht belegt
SMQ: Torsade de pointes/QT-Verlängerung	RR: 1,54 [0,06; 36,92]; 0,7894	Zusatznutzen nicht belegt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QT: Q-Welle und T-Welle; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Ableitung, Quantifizierung und Diskussion des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Kategorie Mortalität, Endpunkt OS:

Die finale Analyse in der hier ausgewerteten Studie PALOMA-3 zeigt für postmenopausale Patientinnen eine deutliche Verlängerung des OS um 7,7 Monate. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane OS beträgt unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant 34,8 Monate, in der Vergleichsgruppe 27,1 Monate. Dabei handelt es sich um eine signifikante Verbesserung des OS unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,76 [0,58; 0,98]; 0,0335). Im Palbociclib+Fulvestrant-Arm sind 58,5% der Patientinnen verstorben, im Placebo+Fulvestrant-Arm 65,9% der Patientinnen.

Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Für die Gesamtpopulation der Studie PALOMA-3 zeigt die stratifizierte Analyse ebenfalls eine deutliche Verlängerung des medianen OS um 6,9 Monate. Dieser numerische Vorteil ist jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,81 [0,64; 1,03]; 0,0857). Das mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane OS beträgt unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant 34,9 Monate, in der Vergleichsgruppe 28,0 Monate.

Das OS gilt als „Goldstandard“, wenn es um die Demonstration eines klinischen Nutzens geht (16, 17). Mit der Erhebung des OS als Studienendpunkt können sich allerdings Probleme methodischer Art ergeben: Überlebenszeitanalysen benötigen in der Regel eine vergleichsweise große Stichprobengröße und unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten (17-19). Die EMA stellt in ihrer Leitlinie zu Untersuchungen von Tumorthérapien fest, dass es Situationen geben kann, in denen weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das OS die Feststellung von relevanten Effekten auf das OS entscheidend behindern können (20). Solche methodischen Probleme stellen auch im vorliegenden Anwendungsgebiet eine große Herausforderung für den Beleg einer Überlegenheit von Palbociclib+Fulvestrant anhand des OS dar und wurden bereits im Rahmen der Erstbewertung ausführlich diskutiert.

Trotz dieser methodischen Herausforderungen zeigt sich bei der finalen Analyse des OS nun ein - zuvor bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in diesem Ausmaß noch nie nachgewiesener - signifikanter Vorteil für die Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit Palbociclib+Fulvestrant.

Herauszustellen ist insbesondere die statistisch signifikante Verlängerung des OS um 7,7 Monate bei postmenopausalen Patientinnen und der numerische Vorteil von 6,9 Monaten in der Gesamtpopulation. Die Prognose des metastasierten Brustkrebses ist im Vergleich zu frühen Stadien schlecht. Das mediane Überleben nach initialer Diagnose liegt in Abhängigkeit von der Art der Metastasierung und der Tumorbilogie zwischen 20 und 28 Monaten insgesamt (4, 21). Vor diesem Hintergrund stellt eine Verlängerung um 7,7 bzw. 6,9 Monate für die Patientinnen eine deutliche Verbesserung der Prognose dar.

Der demonstrierte Vorteil im OS für Palbociclib+Fulvestrant in der Behandlung von **postmenopausalen Patientinnen** ist gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, bestehend in einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, zu betrachten. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bei **prä-/perimenopausalen Patientinnen** ist in der Kategorie Mortalität ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS:

Hinsichtlich des PFS liegt kein neuer Datenschnitt im Vergleich zur Erstbewertung vor. In beiden betrachteten Populationen zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Nach Inkrafttreten des 3. Amendments zum Studienprotokoll im Oktober 2015, ab dem die systematische und kontrollierte Bewertung des PFS nicht länger vorgesehen war, ist aufgrund des daraus resultierenden Verzerrungspotenzials eine Aktualisierung dieses Endpunkts nicht adäquat, weswegen er nicht Bestandteil des aktuellen Datenschnitts war.

Die Beurteilung des Ansprechens mittels bildgebender Verfahren stellt eine robuste Methode dar, insbesondere, wenn sie in Verbindung mit einem Review durch unabhängige verblindete Expertinnen und Experten erfolgt.

Das PFS ist als Parameter des Tumoransprechens dabei nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Es bildet die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen für Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar und wurden daher auch für das vorliegende Dossier im Rahmen des Endpunkts Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie dargestellt.

Der Nachweis eines Progresses hat darüber hinaus Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und ihre Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein, vgl. auch Abschnitt 4.1.

Der Zusammenhang eines verlängerten PFS mit Faktoren wie (Tumor-) Symptomatik und Lebensqualität wird durch die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten in der Studie PALOMA-3 bekräftigt. Es ergab sich bei der Symptomskala Schmerz ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen, der sich – wenn auch nicht signifikant – auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt.

Bei der Auswertung der Lebensqualitätsskalen der eingesetzten patientenberichteten Fragebögen ergab sich überwiegend eine numerische Überlegenheit von

Palbociclib+Fulvestrant (siehe nachfolgend die Diskussion zu den genannten Endpunktkategorien).

Vor diesem Hintergrund ist der demonstrierte Vorteil im PFS für Palbociclib+Fulvestrant in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, bestehend in einer erheblichen Verlängerung der Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, zu betrachten. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Auch in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen ergibt sich für den Endpunkt PFS ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigt in beiden Populationen statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Bei postmenopausalen Patientinnen liegt das HR [95%-KI] in der stratifizierten Analyse bei 0,71 [0,56; 0,89], der p-Wert ist 0,0030. Für prä-/peri-menopausale Patientinnen ist das Ergebnis vergleichbar (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,50 [0,32; 0,79]; 0,0022). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie verlängert sich unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant um 5,9 Monate (postmenopausale Patientinnen) bzw. 9 Monate (prä-/perimenopausale Patientinnen).

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintritt. Im Vergleich zur Erstbewertung wurde bei der Operationalisierung die Mortalität berücksichtigt, um Unsicherheiten bei der Beurteilung dieses Endpunkts durch den G-BA zu beheben. Im Vergleich zur Erstbewertung hat sich die Anzahl der beobachteten Ereignisse in beiden Studienarmen deutlich erhöht. Nach wie vor zeigt sich jedoch ein signifikanter Vorteil zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant.

Die in diesen Fällen zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika haben gemein, dass sie aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität starke Nebenwirkungen verursachen, welche im Vergleich zu endokriner Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen haben (22), vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2. Die Nebenwirkungen von Chemotherapien sind häufig von residualer oder kumulativer Natur und können weitere Behandlungsmöglichkeiten durch Chemotherapien ausschließen. Negativ hervorzuheben sind in diesem Kontext bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem die ausgeprägten hämatologischen Toxizitäten, kompletter Haarverlust, schmerzhafte Stomatitis, irreversible Kardio- sowie Neurotoxizität (23-25). Die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie ist die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (26). Auch bei Befragung von Überlebenden einer Brustkrebserkrankung wird die Chemotherapie bei der Frage nach der schlimmsten Erfahrung während der Behandlung sogar häufiger genannt als die eigentliche Krebsdiagnose (27). In der Praxis werden gegenwärtig

verschiedene Strategien unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern (28).

Eine Reduktion des Risikos, eine Chemotherapie in der Folgetherapie beginnen zu müssen, um ca. 30% bei postmenopausalen Patientinnen und ca. 50% bei prä-/perimenopausalen stellt eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist dadurch in hohem Maße patientenrelevant.

Vor diesem Hintergrund sind die Resultate zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei der Behandlung von **postmenopausalen Patientinnen** gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu betrachten. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Auch in der Population der **prä-/perimenopausalen Patientinnen** ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik anhand PRO:

Die patientenberichtete Symptomatik in der Studie PALOMA-3 wurde anhand des generischen Patientenfragebogens EQ-5D sowie der Symptomskalen der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Auswertung der visuellen Analogskala des EQ-5D vorgenommen. Dabei konnte weder in der Gesamtpopulation noch in einer der bewertungsrelevanten Teilpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Die Auswertung des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigt in der Symptomskala Schmerz in der TTD-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Fulvestrant für postmenopausale Patientinnen. Das HR [95%-KI] lag bei 0,63 [0,48; 0,84]; der p-Wert bei 0,0015. Die geschätzte mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Palbociclib+Fulvestrant-Arm 9,6 Monate gegenüber 2,8 Monaten im Placebo+Fulvestrant-Arm – eine Verlängerung um 6,8 Monate. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sich ebenfalls eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik um 5,4 Monate unter der Kombination aus Palbociclib+Fulvestrant sowie ein numerischer Effekt gleicher Größe, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,58 [0,32; 1,05]; 0,0851).

Der Fokus bei der Therapie der Patientin mit einem fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom ist die so lange wie möglich aufrecht zu erhaltende Krankheitskontrolle bei

gleichzeitiger palliativer Behandlung der begleitenden Symptome, welche die Patientinnen physisch und psychisch in ihrer Funktion und Lebensqualität beeinträchtigen (29). Insbesondere die An-/Abwesenheit bzw. das Ausmaß von Schmerzen hat einen erheblichen Einfluss auf das physische sowie das mentale Wohlergehen der Patienten und zählt gleichzeitig zu den häufigsten Symptomen (29, 30). Knochenmetastasen sind eine häufige Ursache für chronische Schmerzen; hier resultiert der Schmerz direkt aus den sich ausbreitenden Läsionen, pathologischen Brüchen oder Schädigungen an angrenzenden Geweben. In einer Studie wurden 1.721 onkologische Patientinnen und Patienten befragt, welches die häufigsten psychologischen Belastungen in ihrer Situation sind (31). Die Furcht vor Schmerzen gehörte zu den zehn am häufigsten genannten Belastungen.

Zudem kann die Schmerzsymptomatik im Fall des fortgeschrittenen Brustkrebses zumindest in individuellen Fällen als schwerwiegend eingestuft werden; allerdings wäre eine Verallgemeinerung dieser Einschätzung auf die gesamte Zielpopulation zu pauschal. Eine Betrachtung des Schmerzmittelgebrauchs innerhalb der Studie PALOMA-3 zeigt, dass das Ergebnis zur Schmerzsymptomatik nicht durch erhöhte Schmerzmittelgabe in einem der beiden Studienarme beeinflusst wurde (32). Für den Faktor Schmerz lässt sich aus den berichteten Resultaten somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT für postmenopausale Patientinnen ableiten. Dieser Vorteil wird auch durch die Analysen der UE jeglichen Grades nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 20\%$ in einem der Behandlungsarme) nochmals bekräftigt. Demnach ist in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in der Population der postmenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungseffekt – ein medianes späteres Eintreten der zugrundeliegenden UE um 4 Monate – zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,72 [0,55; 0,94]; 0,0152), der sich – wenn auch weniger ausgeprägt und von keiner statistischen Signifikanz – auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt.

Die Analyse der Symptomskalen des speziell für Brustkrebs konzipierten Zusatzfragebogens EORTC QLQ-BR23 zeigt sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen in keiner der Skalen fazitrelevante Unterschiede.

Für den Endpunkt Symptomatik anhand PRO kann, bezogen auf die Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen, zusammenfassend somit gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, bestehend in einer Verringerung nicht schwerwiegender Symptome festgestellt werden. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für postmenopausale Patientinnen**.

In der Population der **prä-/perimenopausalen Patientinnen** lässt sich für den Endpunkt Symptomatik anhand PRO **kein Zusatznutzen** belegen.

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die Auswertung des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigt in keiner Skala statistisch signifikante Unterschiede. Mit Ausnahme der Skala Körperliche Funktion gab es allerdings bei den postmenopausalen Patientinnen in allen Skalen des Fragebogens (Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion) einen mehr oder weniger deutlichen numerischen Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant. Dieser numerische Vorteil zeigt sich auch in allen Skalen für die Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen, mit Ausnahme der sozialen Funktion.

Die Resultate des brustkrebspezifischen Fragenmoduls EORTC QLQ-BR23 ergaben in keiner zugehörigen Skala (Körperbild, Sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In zwei Skalen gab es jeweils einen numerischen Vorteil – bei „Freude an Sex“ zugunsten des Vergleichsarms für beide Populationen und bei „Zukunftsperspektive“ für postmenopausale Patientinnen zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant.

Die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt auch beim HER2-negativen fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). In den beiden Fragebögen, die in der doppelblinden Studie PALOMA-3 verwendet wurden, gab es keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. Die überwiegende Mehrheit der Resultate der krankheitsspezifischen Instrumente fiel numerisch zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant aus. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass dies nicht dem gängigen Bild entspricht, das hinsichtlich des Einflusses einer systemischen Kombinationstherapie (vgl. auch die Diskussion zu den Nutzen-/Schadensaspekten im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse) auf die Lebensqualität der Behandelten erwartet werden könnte. Aus dem Studienreport der PALOMA-3 ergibt sich, dass dieses positive Gesamtbild nicht durch einen erhöhten Einsatz von Begleitmedikation (z. B. Schmerzmittel oder Psychopharmaka) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm verzerrt wird. Die beobachteten Nachteile der Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant bei unerwünschten Ereignissen schlagen sich offensichtlich nicht in einer Verringerung der Lebensqualität der Patientinnen nieder, bzw. werden in Bezug auf die Lebensqualität durch den Nutzen aufgewogen.

Die Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant ermöglicht es somit, eine gute Lebensqualität der Patientinnen in der vorliegenden Therapiesituation zu bewahren (33). Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz kann aus den Resultaten zur Lebensqualität ein Zusatznutzen nicht abgeleitet werden.

*Kategorie UE:**Kategorie UE, Endpunkt SUE:*

SUE traten unabhängig vom Menopausenstatus in beiden Behandlungsarmen bei etwa 20% der Patientinnen auf. In den Ereigniszeitanalysen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, ein Zusatznutzen ist hinsichtlich dieses Endpunkts somit

nicht belegt. Positiv hervorzuheben ist jedoch, dass trotz der längeren Beobachtungszeit unter der Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant nur bei einer vergleichbaren Anzahl Patientinnen SUE auftraten.

Kategorie UE, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Therapieabbrüche aufgrund UE traten in der Studie PALOMA-3 bei post- und prä-/perimenopausalen Patientinnen wenige ($\leq 7\%$) auf. In den Ereigniszeitanalysen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, ein Zusatznutzen ist hinsichtlich dieses Endpunkts somit nicht belegt. Positiv hervorzuheben ist hierbei, dass trotz des häufigeren Auftretens von UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 im Palbociclib+Fulvestrant-Arm, in Bezug auf Therapieabbrüche kein Unterschied in den Behandlungsarmen zu beobachten ist.

Kategorie UE, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Bei der Auswertung der Studiendaten zu UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]; p-Wert postmenopausale Patientinnen: 4,54 [3,22; 6,41]; $<0,0001$; prä-/perimenopausale Patientinnen: 5,90 [2,91; 11,95]; $<0,0001$). Für diesen Endpunkt ergibt sich somit gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Fulvestrant im Vergleich zur zVT. Sämtliche für dieses Ergebnis verantwortliche Faktoren finden sich im Detail noch einmal aufgeschlüsselt nach SOC und PT in der folgenden Darstellung der häufigen UE.

Kategorie UE, Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Bei detaillierter Betrachtung der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC bzw. PT (Inzidenz $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich statistisch signifikante Behandlungseffekte sowohl auf SOC- als auch auf PT-Ebene in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie in der SOC Untersuchungen zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR [95%-KI]; p-Wert postmenopausale Patientinnen: 20,64 [8,47; 50,32]; $<0,0001$ bzw. prä-/perimenopausale Patientinnen: 35,18 [4,84; 255,49]; $<0,0001$; SOC Untersuchungen HR [95%-KI]; p-Wert: 6,51 [3,02; 14,07], $<0,0001$ bzw. RR [95%-KI]; p-Wert: 21,07 [1,31; 338,69]; 0,0315). Leukopenie und Neutropenie vom CTCAE-Grad ≥ 3 treten bei post- und prä-/perimenopausalen Patientinnen ebenfalls überwiegend im Behandlungsarm mit Palbociclib+Fulvestrant auf. Bei postmenopausalen Patientinnen ist zudem häufiger die Leukozytenzahl und Neutrophilenzahl erniedrigt.

In der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen besteht für die Population der postmenopausalen Patientinnen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Dieser wird aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen jedoch als nicht fazitrelevant erachtet.

Es zeigen sich jedoch auch bei einer Vielzahl der betrachteten SOC und den dazugehörigen, dargestellten PT in beiden betrachteten Populationen keine statistisch signifikante

Behandlungseffekte: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Erkrankungen des Nervensystems; Gefäßerkrankungen; Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen); Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Leber- und Gallenerkrankungen; Psychiatrische Erkrankungen.

Die häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 betreffen vor allem nicht unmittelbar wahrnehmbare Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Veränderungen von Laborparametern werden in der Regel für den Patienten erst dann relevant, wenn sie durch den Arzt als behandlungsbedürftig eingestuft werden. So ist eine Neutropenie in der Regel erst für den Patienten relevant, wenn sie sich zur febrilen Neutropenie entwickelt und Maßnahmen, wie eine Hospitalisierung erforderlich werden. Als Ursache für die beobachteten Ergebnisse bei den Blutwerten ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Myelosuppression zu vermuten. Es konnte allerdings bereits gezeigt werden, dass die durch Palbociclib verursachte Myelosuppression reversibel ist und sich damit mechanistisch eindeutig vom durch Chemotherapien verursachten apoptotischen Zelltod unterscheidet (34, 35). Unter chemotherapeutischer Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom wird – abhängig von der eingesetzten Substanz – die Häufigkeit febriler Neutropenien zwischen ca. 23% und 98% angegeben. Dabei haben insbesondere Patientinnen mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung ein erhöhtes Risiko unter chemotherapeutischer Behandlung eine febrile Neutropenie zu entwickeln (36). Im Gegensatz dazu lag die Rate febriler Neutropenien unter Palbociclib+Fulvestrant in der Studie PALOMA-3 bei nur 0,9%. Die Knochenmarkszellen regenerieren rasch nach Absetzen bzw. Unterbrechung der Palbociclib-Gabe (35). Entsprechend ließen sich die während der Studie PALOMA-3 im Zusammenhang mit der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant aufgetretenen Bluttoxizitäten (in der großen Mehrzahl Neutropenien) überwiegend durch Dosisverzögerungen/-unterbrechungen oder –anpassungen schnell auflösen (37). In der Regel sind die meisten das Blutsystem betreffenden UE, die bei der Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren typischerweise häufig auftreten, mit Dosisanpassungen oder supportiven Therapien adäquat zu behandeln (38).

Eine klinische Relevanz der bei den Blutwerten beobachteten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant und Fulvestrant ist nicht ersichtlich.

Kategorie UE, Häufige UE jeglichen CTCAE-Grades nach SOC und PT

Bei Betrachtung der häufigen UE aller Grade nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 20\%$ in einem der Behandlungsarme) zeigen sich statistisch signifikante Behandlungseffekte bei folgenden SOC bzw. PT:

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ist in beiden betrachteten Teilpopulationen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten (47,1% bzw. 56,3% der Patientinnen im

Palbociclib+Fulvestrant-Arm vs. 25,7% bzw. 16,7% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm, HR [95%-KI]; p-Wert: 1,79 [1,23; 2,61]; 0,0020 bzw. 4,04 [1,71; 9,57]; 0,0006). Ursächlich für den signifikanten Behandlungsunterschied sind in erster Linie die UE Alopezie (Grad 1) und Hautausschlag (Grad 1); schwerwiegendere Fälle, wie sie hingegen unter Chemotherapie oftmals auftreten (110), traten äußerst selten auf, siehe hierzu auch Anhang 4-G.

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ist in beiden betrachteten Populationen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten (79,2% bzw. 80,3% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm vs. 19,9% bzw. 13,9% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm, HR [95%-KI]; p-Wert: 7,26 [4,82; 10,94]; <0,0001 bzw. 11,72 [4,23; 32,46]; <0,0001). Bei differenzierter Betrachtung der zugehörigen PT wird ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant aufgrund von Anämie, Leukopenie und Neutropenie ersichtlich, wobei der statistisch signifikante Unterschied in dem PT Anämie bei prä-/perimenopausalen Patientinnen nicht fazitrelevant ist.

In der SOC Untersuchungen ist in beiden betrachteten Populationen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zu beobachten (55,5% bzw. 49,3% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm vs. 23,5% bzw. 13,9% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm, HR [95%-KI]; p-Wert: 2,76 [1,88; 4,04]; <0,0001 bzw. 4,16 [1,62; 10,64]; 0,0014). Auch bei den zugehörigen PT zeigten sich Behandlungseffekte: Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant zeigt sich bei Leukozytenzahl erniedrigt und Neutrophilenzahl erniedrigt.

Es zeigen sich jedoch auch bei einer Vielzahl der betrachteten SOC und den dazugehörigen, dargestellten PT in beiden betrachteten Populationen keine statistisch signifikante Behandlungseffekte: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Augenerkrankungen; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Erkrankungen des Nervensystems; Gefäßerkrankungen; Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Psychiatrische Erkrankungen; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Eine klinische Relevanz der bei den Blutwerten beobachteten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant und ist nicht ersichtlich.

Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse:

In den Endpunkten SUE und Therapieabbruch aufgrund UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das statistisch signifikante Resultat zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant im Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist zu sehr hohem Anteil auf die durch die Patientin in der Regel nicht wahrnehmbaren Labor-/Blutwerte zurückzuführen, die durch transiente Dosisanpassungen überwiegend gut

handhabbar sind. Das gut handhabbare Nebenwirkungsprofil wurde so auch durch die Zulassungsbehörden bestätigt (39).

In der Gesamtschau ergibt sich bei Betrachtung aller Endpunkte der Kategorie UE somit ein Bild, welches dem vieler in der Onkologie eingesetzter Wirkstoffe ähnelt – im Vergleich mit diesen allerdings positiv hervorsteht: Trotz der nachgewiesenen negativen Effekte gab es im Palbociclib+Fulvestrant-Arm nicht mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE gegenüber dem Vergleichsarm. Ein negativer Effekt auf die patientenberichtete Lebensqualität der Patientinnen wurde ebenfalls nicht beobachtet.

In der Summe ergibt sich somit für die unter der Kategorie UE zusammengefassten Endpunkte gemäß AM-NutzenV für beide Populationen ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil allerdings als sehr gut handhabbar und überdies auch **ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT**.

Die nachfolgende Tabelle 4-79 fasst alle Endpunkte, in denen statistisch signifikante und zugleich fazitrelevante Effekte beobachtet werden konnten, noch einmal in einer Übersicht zusammen.

Tabelle 4-79: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene

Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant	
		Postmenopausale Patientinnen	Prä-/perimenopausale Patientinnen
Mortalität	Gesamtüberleben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität	PFS	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Symptomatik (TTD): Schmerz	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen belegt
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome (Nebenwirkungen)	UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome (Nebenwirkungen)	UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome (Nebenwirkungen)	UE allen Grades nach SOC und PT	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Für die Bewertung des Gesamtbildes ist zu allererst der - zuvor bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in diesem Ausmaß noch nie nachgewiesene - signifikante Überlebensvorteil von 7,7 Monaten für postmenopausale Patientinnen unter der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant in der Studie PALOMA-3 hervorzuheben. Dies stellt in Anbetracht der bisher schlechten Prognose für Patientinnen mit endokrin vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs eine moderate Verlängerung des OS und somit einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. In der Gesamtpopulation ist ein Gewinn an Gesamtüberleben von 6,9 Monaten zu beobachten, der allerdings nicht signifikant ist.

Zudem zeigen die patientenrelevanten Morbiditätseindpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil der Kombination Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant sowohl für post- als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen. Hinzu kommt ein statistisch signifikanter Vorteil

für Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich des patientenberichteten Morbiditätskriteriums Schmerz bei postmenopausalen Patientinnen.

Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant bei den UE. Diese betreffen jedoch zum großen Teil nicht direkt durch die Patientin spürbare Blutwerte (v. a. Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie), die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt mit Hilfe des in der Fachinformation vorgesehenen Dosismanagements kontrollieren lassen. Das in der Studie angewendete Therapiemanagement wird auch in der Versorgungspraxis weitestgehend umgesetzt.

Hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Die Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant ermöglicht es somit, eine gute Lebensqualität der Patientinnen in der vorliegenden Therapiesituation zu bewahren (33).

Insgesamt ergibt sich für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, aus der Verlängerung des OS eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Zudem stellt die signifikante und klinisch relevante deutliche Verlängerung des PFS einen erheblichen Zusatznutzen für postmenopausale Patientinnen und einen beträchtlichen Zusatznutzen für prä-/perimenopausale Patientinnen dar. Darüber hinaus resultiert die statistisch signifikante und klinisch relevant verlängerte Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie in einem beträchtlichen Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant in beiden Populationen.

Die deutliche Verlängerung des OS sowie die Vorteile im Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und in der Schmerzsymptomatik begründen für sich allein für postmenopausale Patientinnen die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des PFS ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse somit für **postmenopausale Patientinnen** ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

Für **prä-/perimenopausale** Patientinnen ergibt sich auf Basis der Vorteile im Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und im PFS ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
(Behandlung von) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant.	erheblich
(Behandlung von) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant	beträchtlich
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich vorgelegt wurde.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt wurden.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Studie, PALOMA-3 (A5481023, NCT01942135), herangezogen. Es wurden folgende zugehörigen Quellen verwendet:

- Studienbericht (92) und zusätzliche Analysen (98)
- Investigator's Brochure (111)
- Publikationen (33, 37, 93-97)
- Fachinformation zu IBRANCE[®] (40)
- Registereinträge (88-91)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017;11. Ausgabe.

2. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(3):795-805.
3. Ufen MP, Kohne CH, Wischneswky M, Wolters R, Novopashenny I, Fischer J, et al. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? *Ann Oncol.* 2014;25(1):95-100.
4. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *Springerplus.* 2014;3:535. Epub 2014/10/04.
5. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhrs U, Molls M, et al. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebenszeitverlängerung seit 20 Jahren. *Dtsch Arztebl.* 2005;102:2706-14.
6. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer—are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108:307-17.
7. Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, Reed CA, Knudsen ES. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene.* 2010;29(28):4018-32. Epub 2010/05/18.
8. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:129-38. Epub 2016/03/28.
9. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(4):C19-24. Epub 2011/05/27.
10. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2005;12:721–47.
11. Pink JJ, Bilimoria MM, Assikis J, Jordan VC. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *British Journal of Cancer.* 1996;74:1227-36.
12. Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):333-45. Epub 2011/03/04.
13. Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, Clemons MJ. Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. *Curr Oncol.* 2015;22(Suppl 1):S29-42. Epub 2015/04/08.
14. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3307-29. Epub 2014/09/04.
15. Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. *Mammakarzinom der Frau.* 2018.
16. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009;15(5):401-5. Epub 2009/10/15.

17. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
18. Saad ED, Buyse M. Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. *Ann Oncol*. 2016;27(3):373-8. Epub 2015/11/19.
19. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2045-7. Epub 2003/05/14.
20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2013 (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1).
21. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005;104(8):1742-50. Epub 2005/09/09.
22. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(6):929-40. Epub 2014/08/19.
23. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2018.
24. Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx® (Doxorubicin) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar. 2017.
25. Sanofi-Aventis. Fachinformation Taxotere® (Doxetaxel) 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar. 2018.
26. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wockel A, Kuhn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(2):95-100.
27. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. *BMC Cancer*. 2015;15:554. Epub 2015/07/30.
28. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2015;9:137-47. Epub 2016/01/23.
29. Irvin W, Jr., Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(9):1203-14. Epub 2011/09/02.
30. Loscalzo M. Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(1):139-55. Epub 1996/02/01.
31. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11. Epub 2004/07/09.
32. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®) - Modul 4B - Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal

- fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. 2016.
33. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of Oncology*. 2016;27(6):1047-54.
 34. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(3):193-204. Epub 2008/02/08.
 35. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2016;22(8):2000-8. Epub 2015/12/04.
 36. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(4):239-45. Epub 2014/11/19.
 37. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016;21(10):1165-75.
 38. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist*. 2017;22(9):1039-48. Epub 2017/07/15.
 39. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report. Palbociclib. Procedure No.: EMEA/H/C/003853/0000. 2016.
 40. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: Juli. 2018.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-072. Palbociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms nach endokriner Vortherapie. 20.07.2018.
 42. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):457-65. Epub 2012/07/31.
 43. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1285-91. Epub 2006/09/21.
 44. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 4.0. 2017.
 45. Buzdar AU, Robertson JF. Fulvestrant: pharmacologic profile versus existing endocrine agents for the treatment of breast cancer. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1572-83. Epub 2006/08/17.
 46. Croxtall JD, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Drugs*. 2011;71(3):363-80. Epub 2011/02/16.

47. Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res.* 1991;51(15):3867-73. Epub 1991/08/01.
48. Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Moriya T, Ito K, Ohuchi N, et al. Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(4):701-20. Epub 2005/12/03.
49. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *J Endocrinol.* 1987;112(3):R7-10. Epub 1987/03/01.
50. Dauvois S, White R, Parker MG. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. *J Cell Sci.* 1993;106 (Pt 4):1377-88. Epub 1993/12/01.
51. Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer.* 2004;90 Suppl 1:S2-6. Epub 2004/04/20.
52. Coradini D, Biffi A, Cappelletti V, Di Fronzo G. Activity of tamoxifen and new antiestrogens on estrogen receptor positive and negative breast cancer cells. *Anticancer Res.* 1994;14(3A):1059-64. Epub 1994/05/01.
53. de Cupis A, Noonan D, Pirani P, Ferrera A, Clerico L, Favoni RE. Comparison between novel steroid-like and conventional nonsteroidal antioestrogens in inhibiting oestradiol- and IGF-I-induced proliferation of human breast cancer-derived cells. *Br J Pharmacol.* 1995;116(5):2391-400. Epub 1995/11/01.
54. DeFriend DJ, Anderson E, Bell J, Wilks DP, West CM, Mansel RE, et al. Effects of 4-hydroxytamoxifen and a novel pure antioestrogen (ICI 182780) on the clonogenic growth of human breast cancer cells in vitro. *Br J Cancer.* 1994;70(2):204-11. Epub 1994/08/01.
55. Lykkesfeldt AE, Madsen MW, Briand P. Altered expression of estrogen-regulated genes in a tamoxifen-resistant and ICI 164,384 and ICI 182,780 sensitive human breast cancer cell line, MCF-7/TAMR-1. *Cancer Res.* 1994;54(6):1587-95. Epub 1994/03/15.
56. Hu XF, Veroni M, De Luise M, Wakeling A, Sutherland R, Watts CK, et al. Circumvention of tamoxifen resistance by the pure anti-estrogen ICI 182,780. *Int J Cancer.* 1993;55(5):873-6. Epub 1993/11/11.
57. Osborne CK, Coronado-Heinsohn EB, Hilsenbeck SG, McCue BL, Wakeling AE, McClelland RA, et al. Comparison of the effects of a pure steroidal antiestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(10):746-50. Epub 1995/05/17.
58. Hole S, Pedersen AM, Hansen SK, Lundqvist J, Yde CW, Lykkesfeldt AE. New cell culture model for aromatase inhibitor-resistant breast cancer shows sensitivity to fulvestrant treatment and cross-resistance between letrozole and exemestane. *Int J Oncol.* 2015;46(4):1481-90. Epub 2015/01/28.
59. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Fulvestrant-ratiopharm® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2017.
60. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Chemotherapie maligner Tumoren. In: *Arzneimittelwirkungen Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie.* 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2012.
61. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). BGBl I S 2324.

2010. Verfügbar unter: <http://bundesrecht.juris.de/am-nutzenv/>. [Zugriff am: 01.07.2018]
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017.
 63. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451.
 64. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan A5481023 (PALOMA-3): Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial of Fulvestrant (Faslodex®) with or without PD-0332991 (Palbociclib) ± Goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer whose disease progressed after prior endocrine therapy. Version 2.1. 2018.
 65. Higgins JPT, Green Se. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester, West Sussex, England: The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd.; 2008.
 66. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(12):1503-10. Epub 1995/12/01.
 67. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007;165(6):710-8. Epub 2006/12/22.
 68. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.
 69. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. 2012 (EMA/CHMP/205/95).
 70. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. 2017(EMA/CHMP/205/95 Rev.5).
 71. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.
 72. Conde-Estevez D, Tusquets I, Servitja S, Martinez-Garcia M, Salas E, Albanell J. An overview of randomized clinical trials in metastatic breast cancer: variables affecting regulatory drug approval. *Anticancer Drugs*. 2014;25(9):992-7. Epub 2014/06/04.
 73. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1090-8. Epub 2006/03/01.
 74. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-80. Epub 2009/03/10.
 75. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:46. Epub 2011/06/22.

76. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol.* 2010;21(1):7-12. Epub 2009/11/11.
77. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012
78. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340-66. Epub 2017/09/26.
79. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 1.2018). 2018.
80. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Annals of Oncology.* 2018:mdy192-mdy.
81. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2018.
82. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):778-84.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Olaparib. 2015.
84. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. . 2015. Verfügbar unter: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
85. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.
86. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44. Epub 1998/01/24.
87. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:32. Epub 2008/09/02.
88. ClinicalTrials.gov. NCT01942135 - Titel: Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942135>. [Zugriff am: 24.08.2018]
89. Eu CTR. 2013-002580-26 - Titel: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Fulvestrant (FASLODEX) with or without PD-0332991 (PALBOCICLIB) ± Goserelin in Women with Hormone Receptor-Positive, Her2. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002580-26. [Zugriff am: 23.08.2018]
90. Ictrp. NCT01942135 - Titel: Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3). 2018. Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942135>. [Zugriff am: 09.07.2018]
91. PharmNet.Bund. 2013-002580-26 - Titel: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Fulvestrant (FASLODEX) with or without PD-0332991 (PALBOCICLIB) ± Goserelin in Women with Hormone Receptor-Positive, Her2-Negative Metastatic Breast Cancer Whose Disease Progressed after Prior Endocrine Therapy. 0000. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=7&changebranch=true>. [Zugriff am: 24.07.2018]
 92. Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481023 (PALOMA-3): Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial of Fulvestrant (Faslodex®) with or without PD-0332991 (Palbociclib) ± Goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer whose disease progressed after prior endocrine therapy 2015.
 93. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):425-39.
 94. Iwata H, Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Rai Y, et al. PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy-Safety and Efficacy in Asian Patients. *Journal of Global Oncology*. 2017;3(4):289-303.
 95. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist*. 2017;22(9):1028-38.
 96. Turner NC, Finn RS, Martin M, Im SA, DeMichele A, Ettl J, et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Annals of Oncology*. 2018;29(3):669-80.
 97. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):209-19.
 98. Pfizer Pharma GmbH. Zusatzanalysen PALOMA-3. 2018.
 99. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4594-600. Epub 2010/09/22.
 100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet). 2015.
 101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. 2017.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib. 2018.
 103. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.
 104. Dieras V, Rugo HS, Schnell P, Gelmon K, Cristofanilli M, Loi S, et al. Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 2018. Epub 2018/07/23.
 105. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Adequacy of Guidance on the Elderly Regarding Medicinal Products for Human Use. 2006 (EMA/498920/2006).
 106. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonized Tripartite Guideline E7 - Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. 1993.
 107. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86. Epub 2014/09/16.
 108. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55. Epub 1982/12/01.
 109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 5. Juli 2018.
 110. Rugo H, Lacouture M, Payne A. Chemotherapy-induced alopecia. 2018. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-induced-alopecia>. [Zugriff am: 24.08.2018]
 111. Pfizer Inc. Investigator's Brochure. Palbociclib (PD-0332991). 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-81 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2018	
Zeitsegment	Juni 2018 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	breast cancer.mp.	24984
2	exp Breast Neoplasms/ or breast neoplas*.mp.	11267
3	breast carcinoma.mp.	1204
4	exp *Breast/ or breast.mp.	34479
5	mamma*.mp.	3294
6	4 or 5	36566
7	cancer*.mp.	108973
8	carcinom*.mp.	30349
9	tumo?r*.mp.	51868
10	exp *Neoplasms/ or neoplas*.mp.	72296
11	7 or 8 or 9 or 10	153559
12	6 and 11	28578
13	1 or 2 or 3	26723
14	12 or 13	28578
15	advanc*.mp.	45588
16	progressi*.mp.	53473
17	progred*.mp.	31
18	metasta*.mp.	28191
19	15 or 16 or 17 or 18	103279
20	14 and 19	11055
21	palbociclib.mp.	212
22	PD-0332991.mp.	28
23	"PD 0332991".mp.	28
24	PD0332991.mp.	7
25	"0332991".mp.	28
26	ibrance.mp.	2
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	214
28	20 and 27	162

Tabelle 4-82 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2018	
Zeitsegment	1946 bis 09.07.2018 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (63)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	breast cancer.mp.	237306
2	exp Breast Neoplasms/ or breast neoplas*.mp. or exp Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/	266784
3	breast carcinoma.mp.	23489
4	exp *Breast/ or breast.mp. or exp Inflammatory Breast Neoplasms/	451161
5	mamma*.mp.	459854
6	4 or 5	853941
7	cancer*.mp.	1556095
8	carcinom*.mp.	788546
9	tumo?r*.mp.	1893122
10	neoplas*.mp.	2655469
11	7 or 8 or 9 or 10	3639017
12	6 and 11	433674
13	1 or 2 or 3	334204
14	12 or 13	434300
15	advanc*.mp.	696520
16	progressi*.mp.	800707
17	progrede*.mp.	1063
18	metasta*.mp.	505799
19	15 or 16 or 17 or 18	1801265
20	14 and 19	121757
21	palbociclib.mp.	490
22	PD-0332991.mp.	75
23	"PD 0332991".mp.	75
24	PD0332991.mp.	66
25	"0332991".mp.	75
26	ibrance.mp.	14
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	525

28	20 and 27	236
29	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	804419
30	28 and 29	48

Tabelle 4-83 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2018	
Zeitsegment	1947 bis 09.07.2018 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (63)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	breast cancer.mp. or exp breast cancer/	494658
2	breast neoplas*.mp. or exp breast tumor/ or exp Breast Neoplasms/	493401
3	breast carcinoma.mp. or exp breast carcinoma/	102558
4	exp breast carcinogenesis/ or breast.mp. or exp *breast/	715910
5	mamma*.mp.	520252
6	4 or 5	1152623
7	cancer*.mp.	3187349
8	carcinom*.mp.	1163279
9	tumo?r*.mp.	2996928
10	exp neoplasm/ or neoplas*.mp.	4443798
11	7 or 8 or 9 or 10	5509945
12	6 and 11	659455
13	1 or 2 or 3	537893
14	12 or 13	661244
15	exp advanced cancer/ or advanc*.mp.	984680
16	progressi*.mp.	1136604
17	progrede*.mp.	1447
18	exp metastasis/ or metasta*.mp.	808027
19	15 or 16 or 17 or 18	2586065
20	14 and 19	214393
21	palbociclib.mp. or exp palbociclib/	1784
22	PD-0332991.mp.	576
23	"PD 0332991".mp.	576
24	PD0332991.mp.	146

25	"0332991".mp.	576
26	ibrance.mp.	92
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	2001
28	20 and 27	926
29	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1581696
30	28 and 29	252

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	09.07.2018
Suchstrategie	(breast cancer OR breast neoplasm) AND (Palbociclib OR PD-0332991)
Treffer	90

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.07.2018
Suchstrategie	(breast cancer) AND (Palbociclib OR PD-0332991 OR 0332991)
Treffer	33

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	09.07.2018
Suchstrategie	Palbociclib OR PD-0332991 OR Ibrance
Treffer	264 Treffer für 195 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	09.07.2016
Suchstrategie	?palbociclib? [Active Substance] ODER ?palbociclib? [Textfelder] ODER ?332991? [Active Substance] ODER ?332991? [Textfelder] ODER ?Ibrance? [Product name/code] ODER ?Ibrance? [Textfelder] UND breast? [Medical Condition]
Treffer	10

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(1)	Anonymous. 2013. Anticancer agent - Palbocidib. Manufacturing Chemist, 84(9): 18	A7 Publikationstyp
(2)	Cristofanilli, M.; Bondarenko, I.; Ro, J.; Im, S. A.; Masuda, N.; Colleoni, M.; DeMichele, A. M.; Loi, S.; Verma, S.; Iwata, H.; Huang Bartlett, C.; Zhang, K.; Puyana Theall, K.; Turner, N. C. Slamon, D. J.. 2016. PALOMA3: Phase 3 trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy confirmed efficacy and safety. Cancer Research. Conference: 38th Annual CTRC AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX United States. Conference Publication:, 76(4 SUPPL. 1)	A7 Publikationstyp
(3)	Cristofanilli, M.; DeMichele, A.; Giorgetti, C.; Slamon, D. J.; Im, S. A.; Masuda, N.; Verma, S.; Loi, S.; Colleoni, M.; Theall, K. P.; Huang, X.; Bartlett, C. H. Turner, N. C.. 2017. Predictors of prolonged benefit from palbociclib (PAL) plus fulvestrant (F) in women with endocrine-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) in PALOMA-3. Journal of Clinical Oncology. Conference, 35(15 Supplement 1)	A7 Publikationstyp
(4)	Dieras, V.; Rugo, H. S.; Gelmon, K.; Finn, R. S.; Cristofanilli, M.; Loi, S.; Colleoni, M.; Lu, D.; Gauthier, E.; Huang-Bartlett, C.; Turner, N. C. Schnell, P.. 2017. Long-term safety of palbociclib in combination with endocrine therapy in treatment-naïve and previously treated women with HR+ HER2-advanced breast cancer: a pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. Cancer research. Conference: 39th annual CTRC AACR san antonio breast cancer symposium. United states, 77(4 Supplement 1)	A7 Publikationstyp
(5)	Freedman, R. A. Tolaney, S. M.. 2017. Efficacy and safety in elderly patient subsets across studies investigating endocrine monotherapy versus combination therapy in patients with HR+/HER2-advanced breast cancer. Journal of clinical oncology. Conference, 35(15 Supplement 1)	A7 Publikationstyp
(6)	Harbeck, N.; Cristofanilli, M.; Ro, J.; Andre, F.; Loi, S.; Verma, S.; Iwata, H.; Loibl, S.; Huang Bartlett, C.; Zhang, K.; Iyer, S.; Thiele, A.; Theall, K.; Koehler, M. Turner, N.. 2015. A double blind phase 3 trial of fulvestrant with placebo or palbociclib in pre- and post-menopausal women with hormone receptor-positive (HR+ve), HER2-negative (HER2-ve) metastatic breast cancer (MBC) that progressed on prior endocrine therapy (PALOMA 3): Detailed analysis of patient-reported outcomes. European Journal of Cancer, 3): S270-S271	A7 Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(7)	Huang, X.; Zhang, K.; Turner, N. C.; Bartlett, C. H.; Giorgetti, C. Cristofanilli, M.. 2017. Experience of implementing a novel random sampling BICR audit for investigator (INV)-assessed progression-free survival (PFS) in the PALOMA-3 trial. Journal of Clinical Oncology. Conference, 35(15 Supplement 1)	A7 Publikationstyp
(8)	Im, S. A.; Masuda, N.; Im, Y. H.; Inoue, K.; Kim, S. B.; Redfern, A.; Lombard, J.; Lu, D.; Puyana Theall, K.; Gauthier, E. G.; Mukai, H. Ro, J.. 2017. Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy in women with hormone receptor-positive (HR1)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) in the Asia-Pacific region: Data from PALOMA-2 and-3. Annals of Oncology, 28 (Supplement 10): x27	A7 Publikationstyp
(9)	Loibl, S.; Demichele, A.; Turner, N. M.; Cristofanilli, M.; Loi, S.; Verma, S.; Bhattacharyya, H.; Ke, Z.; Giorgetti, C.; Bartlett, C. H.; Iyer, S.; Colleoni, M.; Masuda, N.; Im, S. A. Harbeck, N.. 2016. Impact of palbociclib plus fulvestrant on patient reported general health status compared with fulvestrant alone in HR + , HER2- metastatic breast cancer. Annals of Oncology. Conference: 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO, 27(Supplement 6)	A7 Publikationstyp
(10)	Loibl, S.; Turner, N. C.; Ro, J.; Cristofanilli, M.; Iwata, H.; Im, S. A.; Masuda, N.; Loi, S.; Andre, F.; Harbeck, N.; Verma, S.; Folkerd, E.; Theall, K. P.; Zhang, K.; Bartlett, C. H. Dowsett, M.. 2016. Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy-results from Paloma-3. Journal of Clinical Oncology. Conference, 34(Supplement 15)	A7 Publikationstyp
(11)	Nakano, S.; Fujii, K.; Kousaka, J.; Mouri, Y. Ando, T.. 2017. Breast ultrasound surveillance with image fusion technique in a short-interval follow-up for BI-RADS category 3 mass lesions. Cancer research. Conference: 39th annual CTRC AACR san antonio breast cancer symposium. United states, 77(4 Supplement 1)	A5 Studientyp
(12)	Ro, J.; Im, S. A.; Masuda, N.; Im, Y. H.; Inoue, K.; Rai, Y.; Nakamura, R.; Kim, J. H.; Zhang, K.; Giorgetti, C.; Schnell, P.; Huang Bartlett, C. Iwata, H.. 2015. PR Efficacy and safety of palbociclib plus fulvestrant in Asian women with hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor-2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC) that progressed on prior endocrine therapy (ET). Annals of Oncology, 9): ix16	A7 Publikationstyp
(13)	Rugo, H. S.; Turner, N. C.; Finn, R. S.; Joy, A. A.; Verma, S.; Harbeck, N.; Moulder, S.; Masuda, N.; Im, Y. H.; Zhang, K.; Kim, S.; Sun, W.; Schnell, P.; Huang-Bartlett, C. Slamon, D.. 2017. Palbociclib in combination with endocrine therapy in treatment-naive and previously treated elderly women with HR, HER2 advanced breast cancer: A pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. Cancer Research. Conference: 39th Annual CTRC AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. United States, 77(4 Supplement 1)	A7 Publikationstyp
(14)	Turner, N. C.; Andr, F.; Cristofanilli, M.; Verma, S.; Iwata, H.; Loi, S.; Harbeck, N.; Ro, J.; Colleoni, M.; Zhang, K.; Huang Bartlett, C.; Giorgetti, C. Slamon, D.. 2017. Treatment postprogression in women with endocrine-resistant HR/HER2 advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3. Cancer Research. Conference: 39th Annual CTRC AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. United States, 77(4 Supplement 1)	A7 Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(15)	Turner, N. C.; Ro, J.; Andre, F.; Loi, S.; Verma, S.; Iwata, H.; Harbeck, N.; Loibl, S.; Bartlett, C. H.; Zhang, K.; Giorgetti, C.; Randolph, S.; Koehler, M. Cristofanilli, M.. 2015. PALOMA3: A double-blind, phase III trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 33(18 SUPPL. 1)	A7 Publikationstyp
(16)	Verma, S.; DeMichele, A. M.; Loi, S.; Ro, J.; Colleoni, M.; Iwata, H.; Harbeck, N.; Stearns, V.; Cristofanilli, M.; Huang Bartlett, C.; Schnell, P.; Zhang, K.; Thiele, A.; Turner, N. C. Rugo, H. S.. 2016. Updated safety from a double-blind phase 3 trial (PALOMA-3) of fulvestrant with placebo or with palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy. <i>Cancer Research</i> . Conference: 38th Annual CTCR AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX United States. Conference Publication:, 76(4 SUPPL. 1)	A7 Publikationstyp
(17)	Walker, A. J.; Wedam, S.; Amiri-Kordestani, L.; Bloomquist, E.; Tang, S.; Sridhara, R.; Chen, W.; Palmby, T. R.; Fourie Zirkelbach, J.; Fu, W.; Liu, Q.; Tilley, A.; Kim, G.; Kluetz, P. G.; McKee, A. E. Pazdur, R.. 2016. FDA Approval of Palbociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 22(20): 4968-4972	A7 Publikationstyp
(18)	Yu, Y.; Sun, W. Wang, D.. 2017. Assessment of tumor-size response metrics to predict progression free survival (PFS) in patients with second-line advanced breast cancer (ABC). <i>Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics</i> , 44 (1 Supplement 1): S134	A7 Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00721409	Study Of Letrozole With Or Without Palbociclib (PD-0332991) For The First-Line Treatment Of Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721409	A1 Patientenpopulation
(2)	NCT01037790	PHASE II TRIAL OF THE CYCLIN-DEPEDENT KINASE INHIBITOR PD 0332991 IN PATIENTS WITH CANCER. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037790	A2 Intervention
(3)	NCT01320592	PD0332991/Paclitaxel in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320592	A2 Intervention
(4)	NCT01602887	Relative Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602887	A1 Patientenpopulation
(5)	NCT01684215	A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A CDK4/6 Inhibitor, As Single Agent In Japanese Patients With Advanced Solid Tumors Or In Combination With Letrozole For The First-Line Treatment Of Postmenopausal Japanese Patients With ER (+) HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684215	A2 Intervention
(6)	NCT01709370	Letrozole and CDK 4/6 Inhibitor for ER Positive, HER2 Negative Breast Cancer in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709370	A2 Intervention
(7)	NCT01723774	PD 0332991 and Anastrozole for Stage 2 or 3 Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723774	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(8)	NCT01740427	A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740427	A2 Intervention
(9)	NCT01823835	A Study of GDC-0810 Single Agent or in Combination With Palbociclib and/or a Luteinizing Hormone-releasing Hormone (LHRH) Agonist in Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823835	A2 Intervention
(10)	NCT01864746	A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864746	A2 Intervention
(11)	NCT01976169	Phase 1b Study of PD-0332991 in Combination With T-DM1(Trastuzumab-DM1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976169	A1 Patientenpopulation
(12)	NCT02008734	Randomized Phase II Study to Assess PD 0332991 in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008734	A1 Patientenpopulation
(13)	NCT02028507	Phase III Study of Palbociclib (PD-0332991) in Combination With Endocrine Therapy (Exemestane or Fulvestrant) Versus Chemotherapy (Capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) Positive/HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) Patients With Resistance to Aromatase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028507	A3 Vergleichstherapie
(14)	NCT02040857	A Study of Palbociclib in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Invasive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040857	A2 Intervention
(15)	NCT02142868	Expanded Access Study Of Palbociclib (PD-0332991) In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR-Positive, Her2-Negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142868	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(16)	NCT02296801	A Phase II Randomized Study Evaluating the Biological and Clinical Effects of the Combination of Palbociclib With Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Post-Menopausal Women With Estrogen-Receptor Positive Primary Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296801	A1 Patientenpopulation
(17)	NCT02297438	A Study Of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole VS. Placebo+ Letrozole For 1st Line Treatment Of Asian Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer [PALOMA-4]. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297438	A2 Intervention
(18)	NCT02384239	A Study of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Tamoxifen as Treatment for Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384239	A3 Vergleichstherapie
(19)	NCT02389842	PIPA: Combination of PI3 Kinase Inhibitors and PALbociclib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389842	A2 Intervention
(20)	NCT02400567	Efficacy of Letrozole + Palbociclib Combination as Neoadjuvant Treatment of Stage II-III A PAM 50 ROR-defined Low or Intermediate Risk Luminal Breast Cancer, in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400567	A2 Intervention
(21)	NCT02448420	Study of Palbociclib and Trastuzumab With or Without Letrozole in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448420	A1 Patientenpopulation
(22)	NCT02448771	A Study of Palbociclib in Combination With Bazedoxifene in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448771	A2 Intervention
(23)	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	A2 Intervention
(24)	NCT02491983	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Letrozole in Patients With ER+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491983	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(25)	NCT02499146	Palbociclib Pharmacokinetics Study In Postmenopausal Chinese Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499146	A2 Intervention
(26)	NCT02513394	PALbociclib CoLLaborative Adjuvant Study: A Randomized Phase III Trial of Palbociclib With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone for Hormone Receptor Positive (HR+) / Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513394	A2 Intervention
(27)	NCT02530424	Neo-Adjuvant Treatment With Palbociclib: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment . ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530424	A1 Patientenpopulation
(28)	NCT02536742	Palbociclib in Molecularly Characterized ER-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536742	A3 Vergleichstherapie
(29)	NCT02549430	To Reverse ENDocrine Resistance Trial - PD 0332991 Monotherapy vs PD 0332991 in Combination With the Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549430	A3 Vergleichstherapie
(30)	NCT02592083	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Slowly Proliferating Hormone Receptor Positive Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592083	A2 Intervention
(31)	NCT02592746	A Study of Palbociclib With Exemestane Plus GnRH Versus Capecitabine in Premenopausal Women With HR+ MBC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592746	A2 Intervention
(32)	NCT02599714	Study of AZD2014 and Palbociclib in Patients With Estrogen Receptor Positive (ER+) Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599714	A3 Vergleichstherapie
(33)	NCT02600923	Palbociclib Plus Letrozole For Postmenopausal Women With HR(+) HER2(-) Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Is Deemed Appropriate. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600923	A2 Intervention
(34)	NCT02603679	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Luminal B-type Tumors and Luminal A-type Tumors With Node Metastases. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603679	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(35)	NCT02605486	Palbociclib in Combination With Bicalutamide for the Treatment of AR(+) Metastatic Breast Cancer (MBC). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605486	A2 Intervention
(36)	NCT02624973	PErsonalized TREatment of High-risk MAMmary Cancer - the PETREMAC Trial. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624973	A1 Patientenpopulation
(37)	NCT02626507	Phase I Study of Combination of Gedatolisib With Palbociclib and Faslodex in Patients With ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626507	A2 Intervention
(38)	NCT02630693	Study Comparing Two Different Schedules of Palbociclib Plus Second Line Endocrine Therapy in Women With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630693	A3 Vergleichstherapie
(39)	NCT02668666	Palbociclib in Combination With Tamoxifen as First Line Therapy for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668666	A2 Intervention
(40)	NCT02679755	Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02679755	A2 Intervention
(41)	NCT02684032	A Study To Assess The Tolerability And Clinical Activity Of Gedatolisib In Combination With Palbociclib/Letrozole Or Palbociclib/Fulvestrant In Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684032	A2 Intervention
(42)	NCT02690480	Comparison of Efficacy and Tolerability of Fulvestrant+Placebo vs Fulvestrant+Palbociclib as First Line Therapy for Postmenopausal Women With HR+ Metastatic BC Treated With 5 Years of Hormonal Therapy Remaining Disease Free More Than 12 Months After Completion or Have de Novo Metastatic Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690480	A7 Publikationstyp
(43)	NCT02692755	Palbociclib / Letrozole or Fulvestrant in African American Women With HR+ HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692755	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(44)	NCT02738866	Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738866	A3 Vergleichstherapie
(45)	NCT02760030	Fulvestrant and Palbociclib in Treating Older Patients With Hormone Responsive Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760030	A3 Vergleichstherapie
(46)	NCT02764541	Palbociclib and Endocrine Therapy for LObular Breast Cancer Preoperative Study (PELOPS). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764541	A1 Patientenpopulation
(47)	NCT02774681	Palbociclib in Treating Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774681	A1 Patientenpopulation
(48)	NCT02778685	Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	A2 Intervention
(49)	NCT02806050	Palbociclib and FES PET. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806050	A2 Intervention
(50)	NCT02871791	Palbociclib With Everolimus + Exemestane In BC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871791	A2 Intervention
(51)	NCT02894398	Study in Women With Advanced Breast Cancer Receiving Palbociclib With AI or Fulvestrant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02894398	A3 Vergleichstherapie
(52)	NCT02897375	Palbociclib With Cisplatin or Carboplatin in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897375	A2 Intervention
(53)	NCT02907918	Neoadjuvant Study of Palbociclib in Combination With Letrozole and Trastuzumab in Stage II-III ER+ HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907918	A1 Patientenpopulation
(54)	NCT02917005	Palbociclib in PreMenopausal Women With ER Positive/HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917005	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(55)	NCT02942355	Trial of Anastrozole and Palbociclib in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942355	A2 Intervention
(56)	NCT02947685	Randomized, Open Label, Clinical Study of the Targeted Therapy, Palbociclib, to Treat Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947685	A1 Patientenpopulation
(57)	NCT03006172	To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0077 Single Agent in Participants With Solid Tumors and in Combination With Endocrine and Targeted Therapies in Participants With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006172	A2 Intervention
(58)	NCT03007979	Alternative Dosing Schedule of Palbociclib in Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007979	A3 Vergleichstherapie
(59)	NCT03054363	Tucatinib, Palbociclib and Letrozole in Metastatic Hormone Receptor Positive and HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054363	A1 Patientenpopulation
(60)	NCT03065387	Study of the Pan-ERBB Inhibitor Neratinib Given in Combination With Everolimus, Palbociclib or Trametinib in Advanced Cancer Subjects With EGFR Mutation/Amplification, HER2 Mutation/Amplification or HER3/4 Mutation. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065387	A2 Intervention
(61)	NCT03065621	Neoadjuvant Biomarker Research Study of Palbociclib Combined With Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive/HER2 Negative Breast Cancer (NeoRHEA). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065621	A3 Vergleichstherapie
(62)	NCT03079011	Palbociclib and Circulating Tumor DNA for ESR1 Mutation Detection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079011	A3 Vergleichstherapie
(63)	NCT03128619	Copanlisib, Letrozole, and Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Stage I-IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128619	A2 Intervention
(64)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287	A7 Publikationstyp
(65)	NCT03159195	Ibrance Real World Insights [IRIS]. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159195	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(66)	NCT03184090	Molecular Mechanisms of Resistance and Sensitivity to Palbociclib Re-challenge in ER+ mBC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184090	A3 Vergleichstherapie
(67)	NCT03220178	Impact of eHealth-support on Quality of Life in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Palbociclib and Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220178	A3 Vergleichstherapie
(68)	NCT03238196	Fulvestrant, Palbociclib and Erdafitinib in ER+/HER2-/FGFR-amplified Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238196	A2 Intervention
(69)	NCT03280303	Palbociclib in Real World Practice. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280303	A5 Studientyp
(70)	NCT03281902	Genetic Analysis in Blood and Tumor Samples From Patients With Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer Receiving Palbociclib and Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281902	A5 Studientyp
(71)	NCT03284957	Phase 1 / 2 Study of SAR439859 Single Agent and in Combination With Palbociclib in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284957	A2 Intervention
(72)	NCT03285568	Patterns of Prescribing and Monitoring of Palbociclib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285568	A5 Studientyp
(73)	NCT03304080	Anastrozole, Palbociclib, Trastuzumab and Pertuzumab in Her-positive, Her2-positive Metastatic Breast. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304080	A1 Patientenpopulation
(74)	NCT03322215	HR+/HER2- Advanced Breast Cancer and Endocrine Resistance. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322215	A3 Vergleichstherapie
(75)	NCT03332797	A Study of GDC-9545 Alone or in Combination With Palbociclib and/or Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332797	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(76)	NCT03355157	A Randomized, Open-label, Multi-center Phase IV Study Evaluating Palbociclib Plus Endocrine Treatment Versus a Chemotherapy-based Treatment Strategy in Patients With Hormone Receptor Positive / HER2 Negative Breast Cancer in a Real World Setting.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355157	A3 Vergleichstherapie
(77)	NCT03377101	Fulvestrant and Palbociclib With or Without Copanlisib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377101	A3 Vergleichstherapie
(78)	NCT03401359	The Resistance and Immune Response to Palbociclib in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401359	A3 Vergleichstherapie
(79)	NCT03423199	Palbociclib Plus Tamoxifen for the Treatment of Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Women - Asian studY. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423199	A2 Intervention
(80)	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838	A7 Publikationstyp
(81)	NCT03439735	Determinants of Resistance to First-line Therapy With an AI and Palbociclib for HR+ MBC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439735	A2 Intervention
(82)	NCT03445637	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of IBRANCE®. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445637	A5 Studientyp
(83)	NCT03447132	Fulvestrant Versus Fulvestrant Plus Palbociclib in Operable Breast Cancer Responding to Fulvestrant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447132	A1 Patientenpopulation
(84)	NCT03471663	A First-in-Human Study of D-0502 Alone and in Combination With Palbociclib in Women With Advanced or Metastatic ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471663	A2 Intervention
(85)	NCT03530696	T-DM1 and Palbociclib for Metastatic HER2 Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03530696	A1 Patientenpopulation
(86)	NCT03535506	Preoperative Palbociclib in Patients With DCIS of the Breast That Are Candidates for Surgery. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535506	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(87)	NCT03560531	A Study of ZN-c5 in Subjects With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560531	A2 Intervention
(88)	NCT03560856	A Biomarker Study of Palbociclib + Fulvestrant for Second, and Third Line of Postmenopausal Women With hr+/her2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560856	A5 Studientyp
(89)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573648	A2 Intervention
EU-CTR			
(90)	2008-002392-27	PHASE 1/2, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF THE SAFETY, EFFICACY, AND PHARMACOKINETICS OF LETROZOLE PLUS PD 0332991 (ORAL CDK 4/6 INHIBITOR) AND LETROZOLE SINGLE AGENT FOR THE FIRST-LINE TREATMEN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002392-27	A3 Vergleichstherapie
(91)	2011-005637-38	PHASE 2, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF PD 0332991 (ORAL CDK 4/6 INHIBITOR) MONOTHERAPY AND PD 0332991 IN COMBINATION WITH THE ENDOCRINE THERAPY TO WHICH THE PATIENT HAS PROGRESSED IN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005637-38	A3 Vergleichstherapie
(92)	2012-004601-27	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF PD-0332991 (ORAL CDK 4/6 INHIBITOR) PLUS LETROZOLE VERSUS PLACEBO PLUS LETROZOLE FOR THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ER (+), HER2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004601-27	A2 Intervention
(93)	2013-000287-29	EARLY PREDICTION OF EFFICACY OF ENDOCRINE THERAPY IN BREAST CANCER: PILOT STUDY AND VALIDATION WITH 18F FLUOROESTRADIOL (FES) PET/CT. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000287-29	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(94)	2013-001040-62	Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in patients with hormone-receptor positive, HER2 normal primary breast cancer with high relapse r.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001040-62	A2 Intervention
(95)	2013-003170-27	Phase III study of Palbociclib (PD-0332991) in combination with Exemestane versus chemotherapy (capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) positive/HER2 negative Metastatic Breast Cancer (MBC) patient.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003170-27	A2 Intervention
(96)	2014-000809-12	PREDIX Luminal A - Neoadjuvant response-guided treatment of slowly proliferating hormone receptor positive tumors. Part of a set of translational phase II trials based on molecular subtypes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000809-12	A2 Intervention
(97)	2014-000810-72	PREDIX Luminal B - Neoadjuvant response-guided treatment of estrogen receptor positive tumors with high proliferation or slow proliferation with metastatic nodes or young patients. Part of a set of.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000810-72	A2 Intervention
(98)	2014-000887-16	A phase II randomised study evaluating the biological and clinical effects of the combination of palbociclib with letrozole as neoadjuvant therapy in post-menopausal women with ER+ primary breast c.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000887-16	A2 Intervention
(99)	2014-001984-11	“Neo-Adjuvant Treatment with the CDK4,6 inhibitor Palbociclib in HER2-positive and ER-positive breast cancer: effect on Ki67 and apoptosis before, during and after treatment “. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001984-11	A1 Patientenpopulation
(100)	2014-002560-33	Open-label, randomized, multicenter, international, parallel exploratory phase II study, comparing 3 FEC-3 Docetaxel chemotherapy to letrozole + palbociclib combination as neoadjuvant treatment of EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002560-33	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(101)	2014-004226-18	Metasztatikus ER+ HER2- férfi emlőrák fulvestant és CKD 4/6 inhibitor palbociclib kezelésae többszörös megelőző kemoterápia, endokrin terápia és molekuláris célzott terápia után. EU-CTR. 0000 [Zugriffdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004226-18	A2 Intervention
(102)	2014-004698-17	A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic EU-CTR. 0000 [Zugriffdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004698-17	A3 Vergleichstherapie
(103)	2014-004852-77	AN OPEN-LABEL, PHASE I/IIA STUDY OF GDC-0810 IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC ESTROGEN RECEPTOR POSITIVE BREAST CANCER. EU-CTR. 0000 [Zugriffdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004852-77	A2 Intervention
(104)	2014-005006-38	PATRICIA: A Phase II clinical trial of palbociclib and trastuzumab with or without letrozole in postmenopausal pretreated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005006-38	A1 Patientenpopulation
(105)	2014-005181-30	PALbociclib CoLLaborative Adjuvant Study: A randomized phase III trial of Palbociclib with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone for hormone receptor.... EU-CTR. 0000 [Zugriffdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005181-30	A2 Intervention
(106)	2014-005387-15	A Phase II Study of Palbociclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant for pretreated patients with ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005387-15	A7 Publikationstyp
(107)	2015-002437-21	A randomized, double-blind, parallel-group, multicentre, phase II study to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (Faslodex™) 500mg with placebo and fulvestrant (Faslodex™) 500mg in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002437-21	A7 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(108)	2015-003320-30	A Phase I/II Multicenter Study of the Combination of AZD2014 and Palbociclib on a background of Hormonal Therapy in Patients with Locally Advanced/Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003320-30	A2 Intervention
(109)	2015-003892-31	A multicenter, international, non-controlled, phase II trial to identify the molecular mechanisms of resistance and sensitivity to palbociclib re-challenge upon progression to a palbociclib combina.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003892-31	A5 Studientyp
(110)	2015-004231-12	Early identification of patients who benefit from palbociclib in addition to letrozole. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004231-12	A5 Studientyp
(111)	2015-004851-28	A Multicentre Phase 2 Study of SFX-01 Treatment and Evaluation in Patients with Estrogen Receptor (ER) Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004851-28	A2 Intervention
(112)	2016-000284-17	Phase II study of metronomic treatment with daily oral vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with advanced/metastatic HR+/HER2- breast cancer resistant to endocrine therapy (VinoMetro).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000284-17	A2 Intervention
(113)	2016-000879-24	Neoadjuvant Biomarker Research Study of Palbociclib Combined with Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive/ HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000879-24	A5 Studientyp
(114)	2016-002893-11	A phase 2, international, multicenter, open-labeled, randomized trial of PALbociclib and fulvestrant vs. Standard oral capecitabine In Patients with Hormone receptor positive/HER2 negative Advanced.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002893-11	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(115)	2016-004107-31	Randomized clinical trial of concomitant chemoendocrine therapy versus chemotherapy followed by endocrine therapy as first line treatment of luminal B metastatic breast cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004107-31	A2 Intervention
(116)	2016-004191-22	PRECYCLE: Multicenter, randomized phase IV intergroup trial to evaluate the impact of e Health-based patient reported outcome (PRO) assessment on quality of life in patients with hormone receptor p.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004191-22	A3 Vergleichstherapie
(117)	2016-004360-18	Randomized, open label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with hormone therapy driven by circulating DNA ESR1 mutation monitoring in est.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004360-18	A3 Vergleichstherapie
(118)	2016-004482-89	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER PHASE IV STUDY EVALUATING PALBOCICLIB PLUS ENDOCRINE TREATMENT VERSUS A CHEMOTHERAPY-BASED TREATMENT STRATEGY IN PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE / HER.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004482-89	A3 Vergleichstherapie
(119)	2017-000086-74	A pilot study of personalized biomarker-based treatment strategy or immunotherapy in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck "UPSTREAM". EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000086-74	A1 Patientenpopulation
(120)	2017-000419-17	A Randomized, Open Label, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib + Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy vs. Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy after Induction Treatm.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000419-17	A2 Intervention
(121)	2017-002334-23	Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002334-23	A7 Publikationstyp
ICTRP			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(122)	ACTRN12616000931471	The Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy addendum 1: Palbociclib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000931471	A1 Patientenpopulation
(123)	ACTRN12616001187437	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with Metastatic Melanoma (MatchMel). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001187437	A1 Patientenpopulation
(124)	CTRI/2017/03/008034	Study of Palbociclib taken together with letrozole for treatment of Post-Menopausal Women with Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008034	A2 Intervention
(125)	DRKS00008195	Phase Ib/IIa Study of Palbociclib in MLL-rearranged Acute Leukemias AMLSG 23-14/Palbo-AL-1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008195	A1 Patientenpopulation
(126)	EUCTR2011-005637-38-IT	NA. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005637-38-IT	A3 Vergleichstherapie
(127)	EUCTR2013-000283-28-FR	_. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000283-28-FR	A1 Patientenpopulation
(128)	EUCTR2013-003170-27-ES	A study for patients with advanced breast cancer (hormone receptor-positive, negative HER2 and resistance to non-steroidal aromatase inhibitors) comparing palbociclib + exemestane versus capecitabine. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003170-27-ES	A2 Intervention
(129)	EUCTR2014-000809-12-SE	PREDIX Luminal A - preoperative treatment of slowly growing hormone receptor positive breast cancer in patients older than 35 years without lymph node metastases. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000809-12-SE	A2 Intervention
(130)	EUCTR2014-000810-72-SE	PREDIX Luminal B - preoperative treatment of patients with fast growing hormone receptor positive breast cancer or those with slowly growing tumors with lymphnode metastasis or young age. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000810-72-SE	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(131)	EUCTR2014-001984-11-IT	“Neo-Adjuvant Treatment with the CDK4,6 inhibitor Palbociclib in HER2-positive and ER-positive breast cancer: effect on Ki67 and apoptosis before, during and after treatment “. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001984-11-IT	A1 Patientenpopulation
(132)	EUCTR2014-003811-13-NL	Improving treatment selection in patients with cancer using a personalized screening test. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003811-13-NL	A1 Patientenpopulation
(133)	EUCTR2014-003924-34-ES	A phase II trial to assess the activity and safety of Palbociclib in patients with well- and moderately-differentiated metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003924-34-ES	A1 Patientenpopulation
(134)	EUCTR2014-004226-18-HU	Metasztatikus ER+ HER2- férfi emlórak fulvestant és CKD 4/6 inhibitor palbociclib kezelésae többszörös megelőző kemoterápia, endokrin terápia és molekuláris célzott terápia után. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004226-18-HU	A2 Intervention
(135)	EUCTR2014-004698-17-ES	A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic breast cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004698-17-ES	A3 Vergleichstherapie
(136)	EUCTR2014-005006-38-ES	Clinical Trial in postmenopausal patient with locally advanced or metastatic breast cancer where the combination of Palbociclib and Trastuzumab with and without Letrozol will be assessed. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005006-38-ES	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(137)	EUCTR2015-000515-41-CZ	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF PALBOCICLIB PLUS CETUXIMAB VERSUS CETUXIMAB FOR THE TREATMENT OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS-NEGATIVE, CETUXIMAB-NAÏVE PATIENTS WITH RECURRENT/METASTATIC SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK AFTER FAILURE OF ONE PRIOR PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY REGIMEN. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000515-41-CZ	A1 Patientenpopulation
(138)	EUCTR2015-001722-42-ES	Study to evaluate the safety and activity of Palbociclib (PD0332991), in patients with recurrent anaplastic oligodendroglioma or oligoastrocytome with the activity of the RB protein conserved. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001722-42-ES	A1 Patientenpopulation
(139)	EUCTR2015-002437-21-ES	Clinical trial to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (Faslodex™) 500mg with placebo versus fulvestrant (Faslodex™) 500mg with PD-0332991 (Palbociclib), randomly assigned, as first line treatment for postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer, who have completed at least 5 years of hormonal therapy and remained disease free for more than 12 months following its completion or who have metastatic disease diagnosed from the beginning. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002437-21-ES	A7 Publikationstyp
(140)	EUCTR2015-002752-27-DE	In this trial patients with newly diagnosed glioblastoma with an unmethylated MGMT-promoter are treated with targeted substances according to the results of a molecular and genomic characterization of their tumor tissue. One out of 8 drugs is given to the patient in combination with radiotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002752-27-DE	A1 Patientenpopulation
(141)	EUCTR2015-003320-30-GB	Phase I/II Study of AZD2014 given in combination with palbociclib on a background of fulvestrant for treatment of advanced ER + breast cancer that is locally advanced or has spread to other parts of the body. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003320-30-GB	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(142)	EUCTR2015-003892-31-ES	A multicenter, international trial to identify the molecular mechanisms of resistance and sensitivity to palbociclib re-challenge upon progression to a palbociclib combination in metastatic breast cancer patients with positive estrogen receptor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003892-31-ES	A5 Studientyp
(143)	EUCTR2015-004231-12-NL	Early identification of patients who benefit from palbociclib in addition to letrozole. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004231-12-NL	A5 Studientyp
(144)	EUCTR2016-000879-24-BE	Neoadjuvant Biomarker Research Study of Palbociclib Combined with Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive/ HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000879-24-BE	A5 Studientyp
(145)	EUCTR2016-002893-11-SE	Study comparing palbociclib and fulvestrant versus capecitabine in patients with advanced breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002893-11-SE	A3 Vergleichstherapie
(146)	EUCTR2016-004039-19-ES	Phase II multicenter trial of palbociclib in second line of advanced sarcomas with CDK4 overexpression. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004039-19-ES	A1 Patientenpopulation
(147)	EUCTR2016-004191-22-DE	Impact of eHealth-support on Quality of Life in metastatic breast cancer patients treated with Palbociclib and endocrine therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004191-22-DE	A3 Vergleichstherapie
(148)	EUCTR2016-004360-18-FR	Randomized, open label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with hormone therapy driven by circulating DNA ESR1 mutation monitoring in estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients PADA-1 (PALbociclib and circulating tumor DNA for ESR1 mutation detection) - PADA-1. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004360-18-FR	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(149)	EUCTR2016-004482-89-DE	The study aims to compare the time-to-treatment failure of a palbociclib + endocrine therapy against a pre-chosen mono-chemotherapy in a real world setting. Time-to-treatment failure (TTF) is defined as time from randomization to discontinuation of treatment due to disease progression, treatment toxicity, patient's preference, or death. Furthermore the study will compare patient's quality of life extensively. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004482-89-DE	A3 Vergleichstherapie
(150)	EUCTR2016-004660-19-DE	Inhibition of kinases CDK4/6 by Palbociclib in locally advanced/metastatic chordoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004660-19-DE	A1 Patientenpopulation
(151)	ISRCTN38344105	National lung matrix: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105	A1 Patientenpopulation
(152)	JPRN-UMIN000015779	Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor in patients with hormone-receptor-positive, HER2-normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy "PENELOPEB". ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015779	A2 Intervention
(153)	JPRN-UMIN000029294	Fulvestrant with additional palbociclib in advanced or metastatic HR-positive HER2-negative breast cancer after progression to fulvestrant monotherapy. -FUTURE trial a multicenter study-. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029294	A5 Studientyp
(154)	JPRN-UMIN000029954	Exploratory observational study on prediction based on PK / PD / PGx of efficacy and safety of palbociclib for patients with inoperable or recurrent breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029954	A5 Studientyp
(155)	JPRN-UMIN000030816	Asian, International, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tamoxifen With or Without Palbociclib +/- Goserelin in Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030816	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(156)	NCT00141297	A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141297	A5 Studientyp
(157)	NCT00420056	An Investigational Study Drug, Palbociclib (PD-0332991), Is Being Studied In Patients With Mantle Cell Lymphoma. Patients Must Have Received Prior Treatment(s) For Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420056	A1 Patientenpopulation
(158)	NCT00555906	An Investigational Drug, Palbociclib (PD-0332991), Is Being Studied In Combination With Velcade And Dexamethasone In Patients With Multiple Myeloma. Patients Must Have Received Prior Treatment For Multiple Myeloma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555906	A1 Patientenpopulation
(159)	NCT00721409	Study Of Letrozole With Or Without Palbociclib (PD-0332991) For The First-Line Treatment Of Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721409	A1 Patientenpopulation
(160)	NCT01037790	PHASE II TRIAL OF THE CYCLIN-DEPEDENT KINASE INHIBITOR PD 0332991 IN PATIENTS WITH CANCER. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01037790	A2 Intervention
(161)	NCT01111188	Trial of PD 0332991 Plus Bortezomib in Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01111188	A1 Patientenpopulation
(162)	NCT01209598	PD0332991 (Palbociclib) in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209598	A1 Patientenpopulation
(163)	NCT01227434	A Study of PD 0332991 in Patients With Recurrent Rb Positive Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227434	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(164)	NCT01291017	Cyclin Dependent Kinase (CDK)4/6 Inhibitor, PD0332991 in Advanced Non-small Cell Lung Cancer NSCLC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01291017	A1 Patientenpopulation
(165)	NCT01320592	PD0332991/Paclitaxel in Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01320592	A2 Intervention
(166)	NCT01356628	A Clinical Research Study to Determine Whether PD 0332991 May Be Effective in Treating Patients With Liver Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356628	A1 Patientenpopulation
(167)	NCT01522989	PD-0332991, 5-FU, and Oxaliplatin for Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01522989	A5 Studientyp
(168)	NCT01536743	A Open Label Study of the Efficacy and Safety of PD0332991 a Selective Inhibitor of the Cyclin Dependent Kinases 4 and 6 in Patients With Recurrent Ovarian Cancer Demonstrating Rb-proficiency and Low p16 Expression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536743	A1 Patientenpopulation
(169)	NCT01602887	Relative Bioavailability Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602887	A1 Patientenpopulation
(170)	NCT01684215	A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A CDK4/6 Inhibitor, As Single Agent In Japanese Patients With Advanced Solid Tumors Or In Combination With Letrozole For The First-Line Treatment Of Postmenopausal Japanese Patients With ER (+) HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01684215	A2 Intervention
(171)	NCT01701375	A Phase 1 Trial of TST of PD 0332991 Followed by Cytarabine and Mitoxantrone for Adults With Relapsed and Refractory Acute Leukemias and High-Risk Myelodysplasia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701375	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(172)	NCT01709370	Letrozole and CDK 4/6 Inhibitor for ER Positive, HER2 Negative Breast Cancer in Postmenopausal Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709370	A2 Intervention
(173)	NCT01723774	PD 0332991 and Anastrozole for Stage 2 or 3 Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01723774	A1 Patientenpopulation
(174)	NCT01740427	A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740427	A2 Intervention
(175)	NCT01756768	A Single-Radiolabeled Dose Mass Balance Study To Investigate The Absorption, Metabolism, And Excretion Of [14C] Palbociclib (PD-0332991) In Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01756768	A1 Patientenpopulation
(176)	NCT01756781	A Drug-Drug Interaction Study To Investigate The Potential For Multiple Doses Of Palbociclib (PD-0332991) To Alter The Pharmacokinetics Of Oral Midazolam In Adult Healthy Women of Non-Childbearing Potential. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01756781	A1 Patientenpopulation
(177)	NCT01802476	A Study Comparing the Plasma Drug Exposure of an Oral Dose of Palbociclib (PD-0332991) to an Intravenous Dose of Palbociclib (PD-0332991). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01802476	A1 Patientenpopulation
(178)	NCT01821066	A Study To Determine If Coadministration Of Tamoxifen Alters The Extent Or Rate Of Palbociclib (PD-0332991) Absorption Or Elimination In Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01821066	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(179)	NCT01823835	A Study of GDC-0810 Single Agent or in Combination With Palbociclib and/or a Luteinizing Hormone-releasing Hormone (LHRH) Agonist in Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01823835	A2 Intervention
(180)	NCT01844323	A Study In Healthy Volunteers To Estimate The Effect Of The Active Ingredient Particle Size And Percentage Of The Excipients Used To Formulate The Capsules In The Dissolution Rate Of The Formulations In The Gastrointestinal Tract. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844323	A1 Patientenpopulation
(181)	NCT01864746	A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864746	A2 Intervention
(182)	NCT01904747	Characterization Of The Effect Of Food On Palbociclib (PD-0332991) Absorption. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01904747	A1 Patientenpopulation
(183)	NCT01906125	A Study To Establish The Equivalence Of 2 Palbociclib (PD-0332991) Formulations To The Intended Final Market Product. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01906125	A1 Patientenpopulation
(184)	NCT01907607	Efficacy and Safety of PD-0332991 in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Refractory to Imatinib and Sunitinib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01907607	A1 Patientenpopulation
(185)	NCT01918176	Drug Interaction Study To Investigate The Potential Effect Of Proton Pump Inhibitor On The Pharmacokinetics Of Palbociclib (PD-0332991). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01918176	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(186)	NCT01953731	A Study To Investigate The Drug-Drug Interaction Potential Of Rifampin OnThe Investigational Agent Palbociclib (PD-0332991). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953731	A1 Patientenpopulation
(187)	NCT01976169	Phase 1b Study of PD-0332991 in Combination With T-DM1(Trastuzumab-DM1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976169	A1 Patientenpopulation
(188)	NCT02008734	Randomized Phase II Study to Assess PD 0332991 in Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008734	A1 Patientenpopulation
(189)	NCT02022982	PALBOCICLIB + PD-0325901 for NSCLC & Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022982	A5 Studientyp
(190)	NCT02028507	Phase III Study of Palbociclib (PD-0332991) in Combination With Endocrine Therapy (Exemestane or Fulvestrant) Versus Chemotherapy (Capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) Positive/HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) Patients With Resistance to Aromatase Inhibitors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028507	A3 Vergleichstherapie
(191)	NCT02030483	Palbociclib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030483	A1 Patientenpopulation
(192)	NCT02040857	A Study of Palbociclib in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Invasive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040857	A2 Intervention
(193)	NCT02041273	Relative Bioavailability Of Palbociclib (PD-0332991) Under Fed And Fasted Conditions. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041273	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(194)	NCT02059213	A Phase II Study of Androgen Deprivation Therapy With or Without Palbociclib in RB-Positive Metastatic Prostate Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059213	A1 Patientenpopulation
(195)	NCT02059330	A Study To Investigate Palbociclib (PD-0332991) Pharmacokinetics In Healthy Subjects Of Japanese Descent Relative To Healthy Non-Asian Subjects, And To Determine If Changes In Palbociclib Dose Result In Proportional Changes In Palbociclib Plasma Exposure In Japanese Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059330	A1 Patientenpopulation
(196)	NCT02065063	A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Anti-Cancer Activity of Trametinib in Combination With Palbociclib in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065063	A2 Intervention
(197)	NCT02083640	Relative Bioavailability For Palbociclib Formulations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083640	A1 Patientenpopulation
(198)	NCT02085538	Study Of Palbociclib (PD-0332991) In Renal Impairment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085538	A5 Studientyp
(199)	NCT02097329	Study Of Three Different Stomach Acid Reducing Agents When Given With Palbociclib (PD-0332991) And Food. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097329	A1 Patientenpopulation
(200)	NCT02101034	PD 0332991 and Cetuximab in Patients With Incurable SCCHN. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101034	A1 Patientenpopulation
(201)	NCT02131298	Effect Of Itraconazole On The Pharmacokinetics Of Palbociclib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131298	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(202)	NCT02142868	Expanded Access Study Of Palbociclib (PD-0332991) In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR-Positive, Her2-Negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142868	A2 Intervention
(203)	NCT02154490	Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154490	A1 Patientenpopulation
(204)	NCT02159755	Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159755	A1 Patientenpopulation
(205)	NCT02202200	Phase I-II Study With Tumor Molecular Pharmacodynamic (MPD) Evaluation and Pharmacokinetics of PD-0332991 in Patients Suffering Metastatic Melanoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202200	A1 Patientenpopulation
(206)	NCT02222441	Effect Of Modafinil And Pioglitazone On The Pharmacokinetics Of Palbociclib (PD-0332991). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222441	A1 Patientenpopulation
(207)	NCT02255461	Palbociclib Isethionate in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Central Nervous System Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02255461	A1 Patientenpopulation
(208)	NCT02296801	A Phase II Randomized Study Evaluating the Biological and Clinical Effects of the Combination of Palbociclib With Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Post-Menopausal Women With Estrogen-Receptor Positive Primary Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296801	A1 Patientenpopulation
(209)	NCT02297438	A Study Of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole VS. Placebo+ Letrozole For 1st Line Treatment Of Asian Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer [PALOMA-4]. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02297438	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(210)	NCT02310243	Study of Palbociclib in MLL-rearranged Acute Leukemias. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02310243	A1 Patientenpopulation
(211)	NCT02311946	A Pilot Study To Investigate The Effect Of Concurrent Antacid Administration On The Bioavailability Of Six Experimental Formulations Of Palbociclib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311946	A1 Patientenpopulation
(212)	NCT02334527	Phase II Trial of Palbociclib in Patients With Metastatic Urothelial Cancer After Failure of First-Line Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02334527	A1 Patientenpopulation
(213)	NCT02334800	A Study To Describe The Effect Of Impaired Hepatic Function Of The Pharmacokinetics Of Palbociclib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02334800	A5 Studientyp
(214)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349633	A1 Patientenpopulation
(215)	NCT02384239	A Study of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Tamoxifen as Treatment for Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384239	A3 Vergleichstherapie
(216)	NCT02389842	PIPA: Combination of PI3 Kinase Inhibitors and PALbociclib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389842	A2 Intervention
(217)	NCT02400567	Efficacy of Letrozole + Palbociclib Combination as Neoadjuvant Treatment of Stage II-III A PAM 50 ROR-defined Low or Intermediate Risk Luminal Breast Cancer, in Postmenopausal Women. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400567	A2 Intervention
(218)	NCT02448771	A Study of Palbociclib in Combination With Bazedoxifene in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448771	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(219)	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A2 Intervention
(220)	NCT02491983	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Letrozole in Patients With ER+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491983	A3 Vergleichstherapie
(221)	NCT02499120	Safety And Efficacy Study Of Palbociclib Plus Cetuximab Versus Cetuximab To Treat Head And Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499120	A1 Patientenpopulation
(222)	NCT02499146	Palbociclib Pharmacokinetics Study In Postmenopausal Chinese Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499146	A2 Intervention
(223)	NCT02501902	Dose-Escalation Study Of Palbociclib + Nab-Paclitaxel In mPDAC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501902	A1 Patientenpopulation
(224)	NCT02530320	Safety and Efficacy of PD0332991 (Palbociclib), a Cyclin-dependent Kinase 4 and 6 Inhibitor, in Patients With Oligodendroglioma or Recurrent Oligoastrocytoma Anaplastic With the Activity of the Protein RB Preserved. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530320	A1 Patientenpopulation
(225)	NCT02530424	"Neo-Adjuvant Treatment With Palbociclib: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment ". ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530424	A1 Patientenpopulation
(226)	NCT02536742	Palbociclib in Molecularly Characterized ER-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536742	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(227)	NCT02592083	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Slowly Proliferating Hormone Receptor Positive Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592083	A2 Intervention
(228)	NCT02592746	A Study of Palbociclib With Exemestane Plus GnRH Versus Capecitabine in Premenopausal Women With HR+ MBC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592746	A2 Intervention
(229)	NCT02600923	Palbociclib Plus Letrozole For Postmenopausal Women With HR(+) HER2(-) Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Is Deemed Appropriate. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600923	A2 Intervention
(230)	NCT02603679	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Luminal B-type Tumors and Luminal A-type Tumors With Node Metastases. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603679	A2 Intervention
(231)	NCT02605486	Palbociclib in Combination With Bicalutamide for the Treatment of AR(+) Metastatic Breast Cancer (MBC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605486	A2 Intervention
(232)	NCT02624973	PErsonalized TREAtment of High-risk MAMmary Cancer - the PETREMAC Trial. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624973	A1 Patientenpopulation
(233)	NCT02626507	Phase I Study of Combination of Gedatolisib With Palbociclib and Faslodex in Patients With ER+/HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626507	A2 Intervention
(234)	NCT02630693	Study Comparing Two Different Schedules of Palbociclib Plus Second Line Endocrine Therapy in Women With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630693	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(235)	NCT02668666	Palbociclib in Combination With Tamoxifen as First Line Therapy for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668666	A2 Intervention
(236)	NCT02679755	Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02679755	A2 Intervention
(237)	NCT02684032	A Study To Assess The Tolerability And Clinical Activity Of Gedatolisib In Combination With Palbociclib/Letrozole Or Palbociclib/Fulvestrant In Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684032	A2 Intervention
(238)	NCT02690480	Comparison of Efficacy and Tolerability of Fulvestrant+Placebo vs Fulvestrant+Palbociclib as First Line Therapy for Postmenopausal Women With HR+ Metastatic BC Treated With 5 Years of Hormonal Therapy Remaining Disease Free More Than 12 Months After Completion or Have de Novo Metastatic Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690480	A7 Publikationstyp
(239)	NCT02692755	Palbociclib / Letrozole or Fulvestrant in African American Women With HR+ HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692755	A3 Vergleichstherapie
(240)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	A5 Studientyp
(241)	NCT02730429	Trial of Letrozole + Palbociclib/Placebo in Metastatic Endometrial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02730429	A1 Patientenpopulation
(242)	NCT02738866	Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738866	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(243)	NCT02760030	Fulvestrant and Palbociclib in Treating Older Patients With Hormone Responsive Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760030	A3 Vergleichstherapie
(244)	NCT02764541	Palbociclib and Endocrine Therapy for LObular Breast Cancer Preoperative Study (PELOPS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02764541	A1 Patientenpopulation
(245)	NCT02774681	Palbociclib in Treating Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer With Brain Metastasis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774681	A1 Patientenpopulation
(246)	NCT02778685	Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778685	A2 Intervention
(247)	NCT02785939	Lung-MAP: Palbociclib as Second-Line Therapy in Treating Cell Cycle Gene Alteration Positive Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02785939	A1 Patientenpopulation
(248)	NCT02806050	Palbociclib and FES PET. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02806050	A2 Intervention
(249)	NCT02806648	A Trial to Assess the Activity and Safety of Palbociclib in Patients With Well and Moderately Differentiated Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02806648	A1 Patientenpopulation
(250)	NCT02871791	Palbociclib With Everolimus + Exemestane In BC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871791	A2 Intervention
(251)	NCT02894398	Study in Women With Advanced Breast Cancer Receiving Palbociclib With AI or Fulvestrant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02894398	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(252)	NCT02896335	Palbociclib In Progressive Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02896335	A5 Studientyp
(253)	NCT02897375	Palbociclib With Cisplatin or Carboplatin in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897375	A2 Intervention
(254)	NCT02905318	Palbociclib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905318	A1 Patientenpopulation
(255)	NCT02907918	Neoadjuvant Study of Palbociclib in Combination With Letrozole and Trastuzumab in Stage II-III ER+ HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02907918	A1 Patientenpopulation
(256)	NCT02917005	Palbociclib in PreMenopausal Women With ER Positive/HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917005	A2 Intervention
(257)	NCT02942355	Trial of Anastrozole and Palbociclib in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02942355	A2 Intervention
(258)	NCT02947685	Randomized, Open Label, Clinical Study of the Targeted Therapy, Palbociclib, to Treat Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02947685	A1 Patientenpopulation
(259)	NCT03006172	To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0077 Single Agent in Participants With Solid Tumors and in Combination With Endocrine and Targeted Therapies in Participants With Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006172	A2 Intervention
(260)	NCT03007979	Alternative Dosing Schedule of Palbociclib in Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03007979	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(261)	NCT03024489	Palbociclib With Cetuximab and IMRT for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03024489	A1 Patientenpopulation
(262)	NCT03054363	Tucatinib, Palbociclib and Letrozole in Metastatic Hormone Receptor Positive and HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054363	A1 Patientenpopulation
(263)	NCT03065062	Study of the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib (PD-0332991) in Combination With the PI3K/mTOR Inhibitor Gedatolisib (PF-05212384) for Patients With Advanced Squamous Cell Lung, Pancreatic, Head & Neck and Other Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065062	A5 Studientyp
(264)	NCT03065387	Study of the Pan-ERBB Inhibitor Neratinib Given in Combination With Everolimus, Palbociclib or Trametinib in Advanced Cancer Subjects With EGFR Mutation/Amplification, HER2 Mutation/Amplification or HER3/4 Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065387	A2 Intervention
(265)	NCT03065621	Neoadjuvant Biomarker Research Study of Palbociclib Combined With Endocrine Therapy in Estrogen Receptor Positive/HER2 Negative Breast Cancer (NeoRHEA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065621	A3 Vergleichstherapie
(266)	NCT03079011	Palbociclib and Circulating Tumor DNA for ESR1 Mutation Detection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03079011	A1 Patientenpopulation
(267)	NCT03088059	Biomarker-based Study in R/M SCCHN. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088059	A1 Patientenpopulation
(268)	NCT03110744	CDK4/6 Inhibition in Locally Advanced/Metastatic Chordoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110744	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(269)	NCT03123744	Histology-Independent Study of Palbociclib in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123744	A5 Studientyp
(270)	NCT03128619	Copanlisib, Letrozole, and Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Stage I-IV Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128619	A2 Intervention
(271)	NCT03132454	Study of Palbociclib Alone and in Combination in Patients With Relapsed and Refractory (R/R) Leukemias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132454	A1 Patientenpopulation
(272)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147287	A7 Publikationstyp
(273)	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155620	A1 Patientenpopulation
(274)	NCT03158389	NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158389	A1 Patientenpopulation
(275)	NCT03159195	Ibrance Real World Insights [IRIS]. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03159195	A2 Intervention
(276)	NCT03170206	Study of the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib (PD-0332991) in Combination With the MEK Inhibitor Binimetinib (MEK162) for Patients With Advanced KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170206	A1 Patientenpopulation
(277)	NCT03184090	Molecular Mechanisms of Resistance and Sensitivity to Palbociclib Re-challenge in ER+ mBC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184090	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(278)	NCT03194373	Phase II Trial Evaluating the Efficacy of Palbociclib in Combination With Carboplatin for the Treatment of Unresectable Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194373	A1 Patientenpopulation
(279)	NCT03219554	A Phase II Study of Palbociclib for Recurrent or Refractory Advanced Thymic Epithelial Tumor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219554	A1 Patientenpopulation
(280)	NCT03220178	Impact of eHealth-support on Quality of Life in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Palbociclib and Endocrine Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220178	A3 Vergleichstherapie
(281)	NCT03220191	Proton Pump Inhibitor (PPI, Rabeprazole) Effect On Tablet Formulation Of Palbociclib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220191	A1 Patientenpopulation
(282)	NCT03238196	Fulvestrant, Palbociclib and Erdafitinib in ER+/HER2-/FGFR-amplified Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03238196	A2 Intervention
(283)	NCT03239015	Efficacy and Safety of Targeted Precision Therapy in Refractory Tumor With Druggable Molecular Event. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03239015	A5 Studientyp
(284)	NCT03242382	Phase II Multicenter Trial of Palbociclib in Second Line of Advanced Sarcomas With CDK4 Overexpression. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242382	A1 Patientenpopulation
(285)	NCT03280303	Palbociclib in Real World Practice. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280303	A5 Studientyp
(286)	NCT03281902	Genetic Analysis in Blood and Tumor Samples From Patients With Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer Receiving Palbociclib and Endocrine Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281902	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(287)	NCT03284957	Phase 1 / 2 Study of SAR439859 Single Agent and in Combination With Palbociclib in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284957	A2 Intervention
(288)	NCT03285568	Patterns of Prescribing and Monitoring of Palbociclib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285568	A5 Studientyp
(289)	NCT03297606	Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606	A2 Intervention
(290)	NCT03304080	Anastrozole, Palbociclib, Trastuzumab and Pertuzumab in Her-positive, Her2-positive Metastatic Breast. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03304080	A1 Patientenpopulation
(291)	NCT03332797	A Study of GDC-9545 Alone or in Combination With Palbociclib and/or Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332797	A2 Intervention
(292)	NCT03377101	Fulvestrant and Palbociclib With or Without Copanlisib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Stage IV Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377101	A3 Vergleichstherapie
(293)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386929	A1 Patientenpopulation
(294)	NCT03389477	Los Tres Paso: Neoadjuvant Palbociclib Monotherapy, Concurrent Chemoradiation Therapy, Adjuvant Palbociclib Monotherapy in Patients With p16INK4a Negative, HPV-Unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389477	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(295)	NCT03401359	The Resistance and Immune Response to Palbociclib in Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401359	A3 Vergleichstherapie
(296)	NCT03423199	PALbociclib Plus Tamoxifen for the Treatment of Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Women - Asian studY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03423199	A2 Intervention
(297)	NCT03439735	Determinants of Resistance to First-line Therapy With an AI and Palbociclib for HR+ MBC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439735	A2 Intervention
(298)	NCT03445637	Post Marketing Surveillance Study to Observe Safety and Efficacy of IBRANCE®. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445637	A5 Studientyp
(299)	NCT03446157	Palbociclib and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446157	A1 Patientenpopulation
(300)	NCT03447132	Fulvestrant Versus Fulvestrant Plus Palbociclib in Operable Breast Cancer Responding to Fulvestrant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447132	A1 Patientenpopulation
(301)	NCT03454035	Ulixertinib/Palbociclib in Patients With Advanced Pancreatic and Other Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454035	A5 Studientyp
(302)	NCT03454919	Efficacy of Palbociclib in Advanced Acral Melanoma With Cell Cycle Gene Aberrations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454919	A1 Patientenpopulation
(303)	NCT03471663	A First-in-Human Study of D-0502 Alone and in Combination With Palbociclib in Women With Advanced or Metastatic ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471663	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(304)	NCT03472573	Palbociclib and Dexamethasone in Treating Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472573	A1 Patientenpopulation
(305)	NCT03478514	Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478514	A1 Patientenpopulation
(306)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498378	A1 Patientenpopulation
(307)	NCT03515200	Treatment With Combination Chemotherapy for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515200	A1 Patientenpopulation
(308)	NCT03526250	Palbociclib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Rb Positive Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Activating Alterations in Cell Cycle Genes (A Pediatric MATCH Treatment Trial). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526250	A1 Patientenpopulation
(309)	NCT03530696	T-DM1 and Palbociclib for Metastatic HER2 Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03530696	A1 Patientenpopulation
(310)	NCT03531645	Fulvestrant Plus Palbociclib in Women With Advanced Low Grade Serous Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531645	A1 Patientenpopulation
(311)	NCT03535506	Preoperative Palbociclib in Patients With DCIS of the Breast That Are Candidates for Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535506	A2 Intervention
(312)	NCT03560531	A Study of ZN-c5 in Subjects With Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560531	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(313)	NCT03560856	A Biomarker Study of Palbociclib + Fulvestrant for Second, and Third Line of Postmenopausal Women With hr+/her2-Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560856	A5 Studientyp
(314)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573648	A1 Patientenpopulation
(315)	NTR6494	Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: de SONIA studie. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6494	A2 Intervention
PharmNet.Bund			
(316)	2008-002392-27	PHASE 1/2, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF THE SAFETY, EFFICACY, AND PHARMACOKINETICS OF LETROZOLE PLUS PD 0332991 (ORAL CDK 4/6INHIBITOR) AND LETROZOLE SINGLE AGENT FOR THE FIRST-LINETREATMENT OF ER POSITIVE, HER2 NEGATIVE ADVANCED BREASTCANCER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Vergleichstherapie
(317)	2012-004601-27	A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF PD-0332991 (ORAL CDK 4/6 INHIBITOR) PLUS LETROZOLE VERSUS PLACEBO PLUS LETROZOLE FOR THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ER (+), HER2 (-) BREAST CANCER WHO HAVE NOT RECEIVED ANY PRIOR SYSTEMIC ANTI-CANCER TREATMENT FOR ADVANCED DISEASE. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(318)	2013-001040-62	Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in patients with hormone-receptor positive, HER2 normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (PENELOPE-B trial). - Eine Phase III-Studie zur Evaluierung von Palbociclib (PD-0332991), einem Cyclin-abhängigen-Kinase-(CDK)-4/6-Inhibitor, bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-normalem primären Brustkrebs mit hohem Rückfallrisiko nach neoadjuvanter Chemotherapie (PENELOPE-B Studie).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
(319)	2014-004698-17	A randomized, multicentre, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic breast cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Vergleichstherapie
(320)	2014-005181-30	PALbociclib CoLLaborative Adjuvant Study: A randomized phase III trial of Palbociclib with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone for hormone receptor positive (HR+) / human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative early breast cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
(321)	2016-000284-17	Phase II study of metronomic treatment with daily oral vinorelbine as first-line chemotherapy in patients with advanced/metastatic HR+/HER2- breast cancer resistant to endocrine therapy (VinoMetro). - Eine Phase II Studie: Metronomische Behandlung mit täglichem oralem Vinorelbin als Erstlinien-Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom resistent gegenüber Hormontherapie (VinoMetro).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
(322)	2016-004191-22	PRECYCLE: Multicenter, randomized phase IV intergroup trial to evaluate the impact of e Health-based patient reported outcome (PRO) assessment on quality of life in patients with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with Palbociclib and an aromatase inhibitor- or Palbociclib and Fulvestrant. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-5)
(323)	2016-004482-89	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER PHASE IV STUDY EVALUATING PALBOCICLIB PLUS ENDOCRINE TREATMENT VERSUS A CHEMOTHERAPY-BASED TREATMENT STRATEGY IN PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE / HER2 NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER IN A REAL WORLD SETTING. - EINE RANDOMISIERTE, OFFENE, MULTIZENTRISCHE PHASE IV STUDIE ZUR EVALUIERUNG VON PALBOCICLIB UND ENDOKRINER THERAPIE IM VERGLEICH ZU EINER CHEMOTHERAPIE-BASIERTEN BEHANDLUNGSSTRATEGIE BEI PATIENTEN MIT HORMONREZEPTOR-POSITIVEM / HER2-NEGATIVEM, METASTASIIERTEN BRUSTKREBS IN DER REAL-WORLD-SITUATION.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 Vergleichstherapie
(324)	2017-000419-17	A Randomized, Open Label, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib + Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy vs. Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy after Induction Treatment for Hormone Receptor Positive (HR+)/HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - Eine randomisierte, offene, Phase III Studie zur Evaluierung der Effektivität und Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit einer Anti-HER-2-Therapie plus Endokrinen Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Anti-Her-2-Therapie plus Endokrinen Therapie nach Induktionstherapie gegen Hormonrezeptor-positiven / Her-2-positiven, metastasierten Brustkrebs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.07.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-84 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-84 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Demonstration der Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (Faslodex®) über Fulvestrant plus Placebo bezüglich der Verlängerung des PFS bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs (unabhängig von ihrem Menopausenstatus), deren Krankheit nach vorheriger endokriner Therapie fortgeschritten ist. Die Sicherheit der beiden Therapiearme wurde ebenfalls verglichen. Prä- und perimenopausale Frauen erhielten eine Therapie mit dem GnRH-Agonisten Goserelin (Zoladex® oder ein Generikum). Hypothese: Das PFS verlängert sich durch die Behandlung mit Palbociclib.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallel durchgeführte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>CTP Amendment 3 vom 20. Oktober 2015:</u> PFS-Daten werden nicht mehr durch ein verblindetes, unabhängiges Zentrallabor ausgewertet. Die Patientinnen, die noch unter der Studienbehandlung standen, wurden einer Bewertung des Tumors entsprechend der lokalen Praxis anstatt der zuvor laut Protokoll vorgesehenen systematischen Bewertung unterzogen wurden Die Tumorbewertung anhand der RECIST (Version 1.1)-Kriterien war zudem nicht mehr verpflichtend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>SAP Amendment 2.1 vom 10. Januar 2018:</u> Da mehr Patientinnen als geplant in die Studie eingeschlossen wurden, wird die finale Analyse des Gesamtüberlebens nicht bereits bei 198 Todesfällen (dies entspricht 38% der eingeschlossenen Patientinnen) sondern erst bei Erreichen von etwa 60% Todesfällen der tatsächlich eingeschlossenen Patientinnen durchgeführt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen ≥ 18 Jahre Menopausenstatus: Postmenopausal, definiert als ≥ 60 Jahre, < 60 Jahre und Ende der regulären Menstruation seit mindestens zwölf aufeinander folgenden Monaten ohne alternative pathologische oder physiologische Gründe; und einem Serum-Östradiol und FSH-Level innerhalb des Referenzbereichs postmenopausaler Frauen, dokumentierte bilaterale Oophorektomie oder medizinisch bestätigte Eierstockinsuffizienz <i>oder</i> Prä-/perimenopausale Frauen, die sich mindestens vier Wochen vor der Randomisierung mit Goserelin oder einem alternativen Generikum behandeln ließen; wenn allerdings die Patientinnen vor Studienbeginn einen alternativen GnRH-Agonisten erhielten, wurde dieser für die Dauer der Studie zu Goserelin gewechselt • Histologisch oder zytologisch bewiesene Diagnose von Brustkrebs mit Nachweis auf metastasierte oder lokal fortgeschrittene Krankheit, die nicht durch Bestrahlungstherapie oder durch Resektion behandelt werden kann • Nachweis eines ER-positiven und/oder PR-positiven Tumors ($\geq 1\%$ positive Zellen), basierend auf möglichst aktueller Tumorbiopsie (ausgenommen Krankheit, die nur die Knochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>betrifft), die lokalen Standards entspricht</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines HER2-negativen Tumors anhand von lokalen Prüfverfahren und möglichst aktueller Tumorbiopsie, definiert durch ein immunohistochemisches Ergebnis 0/1+ oder negativ durch In-situ-Hybridisierung definiert als HER2/CEP17-Verhältnis <2 oder für die Untersuchung einer Einzelprobe eine HER2-Vervielfältigungszahl <4 • Frühere Therapie betreffend: Krankheitsprogression oder innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der unterstützenden Therapie (Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen, Tamoxifen bei prä-/perimenopausalen Frauen) <i>oder</i> Krankheitsprogression während oder innerhalb eines Monats nach Beendigung der vorherigen Therapie mit Aromatase-Inhibitor für fortschreitenden/metastasierten Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen oder vorheriger endokriner Therapie bei prä-/perimenopausalen Frauen; ein vorangegangener Zyklus an Chemotherapie zur endokrinen Therapie war erlaubt • Wenn nicht durch örtliche Regelungen verboten, mussten alle Patientinnen eine Formalin-fixierte und Paraffin-eingebettete Gewebeprobe (FFPE) zur Verfügung stellen, die zum Zeitpunkt wiederkehrender oder metastasierter Krankheit gemacht wurde. Wenn keine solche archivierte Probe vorhanden war, wurde eine neue Biopsie durchgeführt. Einzige Ausnahme waren Patientinnen mit Krankheit, die nur die Knochen betrifft, für die eine Regelung mit früheren Gewebeproben akzeptabel war. Patientinnen, die einen Eingriff innerhalb der letzten drei Jahre hatten (allerdings ohne vorherige neoadjuvante Chemotherapie) und einen Rückfall erlitten, während sie adjuvante Therapie erhielten, konnten eventuell eine Tumorprobe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des Eingriffs bereitstellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messbare Krankheit, definiert durch RECIST (Version 1.1) oder Krankheit, die nur die Knochen betrifft. Letztere mussten eine lytische oder gemischt lytisch-blastische Läsion haben, die durch Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRI) genau bestimmt werden konnte. Patientinnen mit Krankheit, die nur die Knochen betrifft und nur mit blastischen Metastasen waren nicht geeignet. Tumorläsionen, die bestrahlt wurden oder anderen lokoregionalen Therapien ausgesetzt waren, wurden nur als messbar erachtet, wenn der Fortschritt in der behandelten Region nach Beenden der Therapie klar dokumentiert worden war. • ECOG-Performance Status 0-1 • Angemessene Organ- und Markfunktion definiert als Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$); Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{l}$); Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ (90 g/l); Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder geschätzte Kreatinin-Clearance $\geq 60 \text{ ml/min}$, kalkuliert nach methodischem Standard der Institution; Totalbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ($< 3 \times \text{ULN}$ bei Gilbert-Syndrom); AST und/oder ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$ ($\leq 5,0 \times \text{ULN}$ bei Lebermetastasen); Alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ bei Knochen- oder Lebermetastasen) • Entfernung aller akuten toxischen Wirkungen vorheriger Therapie oder chirurgischer Verfahren nach NCI-CTCAE-Grad ≤ 1 (ausgenommen Alopezie) • Nachweis einer persönlich signierten und datierten Einwilligungserklärung, die zeigt, dass die Patientin (oder ein Bevollmächtigter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde • Patientinnen, die bereit und fähig sind, die geplanten Visiten, den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsplan, Labortests und andere Studienprozeduren zu absolvieren.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Therapie mit jeglichem CDK-Inhibitor, Fulvestrant, Everolimus oder anderen Medikamenten, die durch den Mechanismus, den PI3K-mTOR-Signalweg zu hemmen, wirken • Patientinnen, mit fortgeschrittenem/metastasierten oder viszeraler Verbreitung, die in kurzer Zeit ein Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen darstellt (einschließlich Patientinnen mit massiven unkontrollierten Effusionen, Lungenlymphangitis und über 50% Leberbeteiligung) • Bekannte aktive unkontrollierte oder symptomatische ZNS-Metastasen, karzinomatöse Meningitis oder leptomenigeale Krankheit, zerebrale Ödeme und/oder fortschreitendes Wachstum. Patientinnen mit ZNS-Metastasen oder Rückenmarkskompression konnten eingeschlossen werden, wenn sie (z. B. durch Radiotherapie oder stereotaktischen Eingriff) behandelt waren und mindestens seit vier Monate vor der Randomisierung klinisch stabil abseits von Antikonvulsanten und Stereoiden waren • Laufende Aufnahme von Lebensmitteln oder Medikamenten, die als CYP3A4-Inhibitoren-induktoren bekannt sind oder die das QT-Intervall verlängern • Größere Eingriffe, Chemotherapie, Bestrahlungstherapie oder andere Anti-Krebs-Therapie innerhalb zwei Monate vor der Randomisierung; Patientinnen, die vorherige Bestrahlung $\geq 25\%$ des Knochenmarks erhielten, wurden komplett ausgeschlossen • Jegliche andere Malignität innerhalb von drei Jahren vor der Randomisierung, außer angemessen behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Hautkrebs) oder Karzinome in situ des Cervix</p> <ul style="list-style-type: none"> • QTc-Intervall >480 ms (basierend auf dem Mittelwert des dreifachen EKG, familiäre oder persönliche Geschichte mit Langzeit- oder Kurzzeit-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, bekannte Krankheitsgeschichte mit QTc-Verlängerung oder Torsade de Pointes • Innerhalb der sechs Monate vor der Randomisierung: myokardialer Infarkt, schwere/instabile Angina, anhaltende kardiale Dysrhythmie des NCI-CTCAE-Grads ≥ 2, Vorhofflimmern, koronare/periphere Bypassoperation, symptomatischer kongestiver Herzfehler, zerebrovaskuläre Vorfälle einschließlich vorübergehender Durchblutungsstörung und Lungenembolie • Beeinträchtigung der gastrointestinalen (GI) Funktion oder GI Erkrankung, die eventuell die Aufnahme von Palbociclib erheblich beeinträchtigt, sowie GI-Eingriff in der Krankheitsgeschichte, der eventuell in intestinales Blind-loop-Syndrom mündete und Patientinnen mit klinisch signifikanter Gastroparese, Kurzdarmsyndrom, nicht klinisch abgeklärter Übelkeit, Erbrechen, entzündlichen Darmerkrankungen oder Diarrhö des CTCAE-Grads >1 • Vorherige hämatopoetische Stammzellen- oder Knochenmarkstransplantation • Bekannte Auffälligkeiten in der Durchblutung wie Blutungsneigung oder Behandlung mit Antikoagulanzen, die eine intramuskuläre Injektion von Fulvestrant oder Goserelin ausschließen • Bekannte oder mögliche Hypersensitivität auf einen der verwendeten Wirkstoffe • Bekannte HIV-Infektion • Andere schwere akute oder chronische medizinische oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>psychische Bedingungen, einschließlich Suizidgedanken oder andere Auffälligkeiten, die eventuell ein Risiko kombiniert mit der Studienteilnahme vergrößern, die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen und - laut Prüfarzt - die Patientin ungeeignet für die Studienteilnahme machen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen, die Mitarbeiter sind und direkt an der Studiendurchführung beteiligt sind, und deren Familienmitglieder • Teilnahme an anderen Studien mit Medikamenten in der Entwicklungsphase (Phasen I-IV) innerhalb von vier Monate vor der Randomisierung für diese Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 144 Zentren in 17 Ländern durchgeführt (Australien, Belgien, Kanada, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, UK und USA).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Es wurden täglich 125 mg Palbociclib bzw. entsprechendes Placebo verabreicht an Tag 1-21, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung (28-tägiger Zyklus, 3:1-Behandlungsplan). Die Dosis konnte auf 100 mg oder 75 mg täglich reduziert und in einem 3:1-Behandlungsplan verabreicht werden oder 75 mg zwei Monate lang, dann zwei Monate ohne Behandlung (2:2-Behandlungsplan).</p> <p>In Zyklus 1, wurden 500 mg/5 ml Fulvestrant intramuskulär an Tag 1 und 15 alle 28±7 Tage verabreicht, nachdem an Tag 1 in Zyklus 1 begonnen wurde. Der Beginn des nächsten Zyklus wurde verzögert, wenn Bedenken bezüglich der Sicherheit bestanden.</p> <p>Prä- und postmenopausale Frauen begannen mindestens vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung Goserelin oder einen alternativen GnRH-Agonisten einzunehmen. Während der aktiven Studienphase begleitende Einnahme von Goserelin alle 28 Tage zur Reduzierung der ovariellen Funktion.</p> <p>Für jede Patientin dauerte die Behandlungsphase an, bis die Kriterien für das Beenden erfüllt waren. Die Patientinnen erhielten die vorgesehene Behandlung bis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zum Krankheitsfortschritt, symptomatischer Verschlechterung, unzumutbarer Toxizität, Tod oder Zurückziehen der Einverständniserklärung.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demonstration der Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) über Fulvestrant allein (mit oder ohne Goserelin) bezüglich der Verlängerung des PFS bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, deren Krankheit nach vorheriger endokriner Therapie fortgeschritten ist <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von Maßen zur Tumorkontrolle (einschließlich PFS, ORR, DR, CBR und OS) zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den Behandlungsarmen • Evaluierung der Palbociclib-Konzentration bei der Verabreichung in Kombination mit Fulvestrant oder Fulvestrant plus Goserelin im Vergleich mit bisherigen Palbociclib-Daten • Vergleich der Fulvestrant/Goserelin-Konzentration bei Verabreichung in Kombination mit Palbociclib zu denen, bei denen Palbociclib nicht verabreicht wird • Untersuchung der Korrelationen zwischen der Exposition zu Palbociclib und Wirksamkeits-/Sicherheitsergebnissen in der Patientenpopulation • Vergleich der PRO-Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen • Charakterisierung von Veränderungen der Gene, Proteine und RNA, die relevant für den Zellzyklus, das Wirkstoffziel und die Tumorsensitivität, bzw. die Tumorresistenz sind • Durchführung von Subgruppenanalysen in stratifizierten Gruppen für primäre und sekundäre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße wurde basierend auf den Ergebnissen einer Phase-II-Studie bestimmt, die Fulvestrant mit oder ohne Dasatinib bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem metastasiertem Brustkrebs untersuchte, die vorher mit einem Aromatase-Inhibitor behandelt worden waren. Das mediane PFS für Fulvestrant mono war 5,3 Monate und für den Kombinationsarm 6,0 Monate. Darauf beruhend wurden für diese Studie 6,0 Monate medianes PFS für den Vergleichsarm angenommen. Für den Behandlungsarm wurde eine Steigerung um 56% zu einem medianen PFS von 9,38 Monaten für sinnvoll erachtet (entspricht einem HR von 0,64).</p> <p>Eine Gesamtzahl von 238 PFS-Ereignissen war nötig, um mit 90% Power ein HR von 0,64 bei einem einseitigen Signifikanzlevel von $\alpha=0,025$ bestätigen zu können.</p> <p>Eine Gesamtstichprobengröße von etwa 417 Patientinnen (278 im Palbociclib+ Fulvestrant-Arm und 139 im Placebo+ Fulvestrant-Arm) war nötig, um die geplanten 238 PFS-Ereignisse zu erreichen. Dies erlaubte auch eine geplante Interimsanalyse des PFS, durchgeführt mit der vorgeplanten Haybittle-Peto-Wirksamkeitsgrenze ($z \geq 3$, $p=0,00135$).</p> <p>Die Stichprobengröße erlaubte auch einen Vergleich des sekundären Endpunkts OS. Das mediane OS für Frauen mit wiederkehrendem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit Aromatase-Inhibitor und Fulvestrant Monotherapie behandelt wurden, wurde auf 24 Monate angenommen. Mit einem gesamten einseitigen α von 0,025 und einer Interimsanalyse des OS (mit etwa 97 Todesfällen zum Zeitpunkt der geplanten finalen PFS-Analyse) hätte die Studie etwa 80% Power, um ein HR von 0,65 (das 54% Zunahme des medianen OS von 24 auf 37 Monate repräsentiert) zu erkennen, wenn 198 Todesfälle eingetreten sind.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie wurde mit einer Interimsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts geplant. Diese wurde durchgeführt, um ein vorzeitiges Beenden der Studie aufgrund zu geringer Wirksamkeit zu ermöglichen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		um die Stichprobengröße neu zu schätzen. Diese Interimsanalyse des PFS sollte durchgeführt werden, nachdem bei etwa 143 Patientinnen ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert wurde oder der Todesfall eintrat (etwa 60% der erwarteten Gesamtzahl). Der Informationsanteil für die Interimsanalyse konnte bei Bedarf angepasst werden. Das OS wurde zum Zeitpunkt der PFS-Analyse hierarchisch auf Signifikanz getestet, wenn der primäre PFS-Endpunkt statistisch signifikant war zum Zeitpunkt der Interims- oder finalen Analyse. Das Hauptziel des hierarchischen Testens war die PFS- (primäre) und OS- (sekundäre) Hypothese mit einer Gesamtfehlerrate, streng kontrolliert zum 0,025-Level. Die Sicherheit wurde ebenfalls bei der Interimsanalyse betrachtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung wurde mit Hilfe einer Interactive Randomization Technology (IRT) vorgenommen, die den Patientinnen eine Identifikationsnummer zuteilte und zur Zuteilung in die Behandlungsgruppen verwendet wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität auf frühere hormonale Therapie (ja vs. nein), nach Menopausenstatus zu Studienbeginn (prä/perimenopausal vs. postmenopausal) und nach Vorhandensein von viszerale Metastasen (ja vs. nein) (einbezogen Lunge, Leber, Hirn, pleurale oder peritoneale Metastasen).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mit Hilfe einer zentralen Internet-/Telefonregistrierung vorgenommen. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde hierdurch gewährleistet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem die Patientinnen die Einverständniserklärung unterschrieben und die notwendigen Baseline-Messungen vollzogen hatten, wurde eine Prä-Randomisierung durchgeführt (die die Auswahlkriterien und Stratifizierungsfaktoren erfasste) und an den Sponsor gesendet für die Zustimmung zur Randomisierung. Nach der Zustimmung kontaktierte das Zentrum das zentralisierte Internet/Telefon-Registrierungssystem nach Anleitung, um die Patientin in die Studie aufzunehmen. Hiermit wurden die Patientinnen in einem 2:1-Verhältnis aufgeteilt und entsprechend stratifiziert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Prüfärzte und Patientinnen waren verblindet und durften dies nur in Notfällen aufheben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patientinnen erhielten Palbociclib in Kapseln, die je nach Dosierung unterschiedlich gefärbt waren. Die Placebo-Kapseln entsprachen in Größe und Farbe den jeweiligen Dosierungsstärken der Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Das ITT-Analyseset (Full-Analyseset) wurde für die Wirksamkeitsendpunkte und Patientencharakteristika verwendet und schließt alle Patientinnen ein, die randomisiert und einer Studienmedikation zugeteilt wurden, unabhängig davon ob sie diese auch erhalten hatten.</p> <p>Die AT-Population/das Safety-Analyseset schließt alle Patientinnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dies wurde verwendet, um die Behandlungsanwendung, Compliance und Sicherheit zu messen. Wirksamkeitsendpunkte und Endpunkte zu klinischen Nutzen wurden ebenfalls an dieser Population untersucht.</p> <p>Das PRO-Analyseset bestand aus ITT-Patientinnen, die eine Baseline-Messung und mindestens eine Post-Baseline-Messung vor Studienende vollzogen hatten.</p> <p>Weitere Analysesets waren pharmakokinetische Analysesets und ein Biomarker</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyseset.</p> <p>Für Wirksamkeitsanalysen wurden Messungen der Radiologen und Prüfärzte als primäre Datenquelle verwendet. Zusätzlich führte eine unabhängige Gruppe verblindete Zweitanalysen der PFS-Daten durch. Hierdurch sollte ein eventueller Bias durch die Kenntnis von Nebenwirkungen und die damit verbundene vermutete Gruppenzuweisung erkannt werden. Diese Zweitanalyse wurde bei einer zufällig ausgewählten Gruppe von etwa 40% der Patientinnen durchgeführt (BICR-Population).</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt OS wurden Time-to-event-Analysen mit COX-Proportional-Hazards-Modellen (CPH-Modellen) zum Vergleich der beiden Behandlungsarme durchgeführt. Es wird jeweils ein einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, (stratifiziert nach Vorhandensein von viszerale Metastasen und Sensitivität auf vorherige Hormontherapie) und/oder mit einem unstratifizierten Log-Rank-Test mit $\alpha=0,025$ Gesamtsignifikanzlevel. HR und zweiseitige 95%-KI (gemäß der vielfältigen Anpassung an die finale Analyse für PFS und OS) wurde mit Hilfe der CPH-Modelle geschätzt.</p> <p>CPH-Modelle wurden benutzt, um die potenziellen Einflüsse der Stratifizierungsfaktoren zu evaluieren. Weiter wurden Einflüsse von Patientencharakteristika wie Alter, Rasse, Ethnie, ECOG-PS, geografische Region und ausgewählte Biomarker mittels einer Rückwärtsselektion in einem CPH-Modell mit der Behandlungsgruppe als feste Einflussgröße im Modell auf ihre Relevanz hin untersucht. Interaktionen zwischen Behandlung und Faktoren wurden nur für die Faktoren durchgeführt, die in das finale Modell eingeschlossen wurden. Das geschätzte HR und ein zweiseitiges 95%-KI wurden dargestellt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit und ein zweiseitiges 95%-KI für jedes Level der Stratifizierungsfaktoren und Baseline-Charakteristika dargestellt.</p> <p>Für Time-to-event-Endpunkte werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Mediane Ereigniszeit und zweiseitiges 95%-KI</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden für jeden Median dargestellt.</p> <p>Die Überlebenszeit wurde ebenfalls mit Kaplan-Meier-Kurven geschätzt und ein zweiseitiges log-transformiertes 95%-KI berechnet.</p> <p>Für binäre Endpunkte wurden Punktschätzer der Raten jeder Behandlung berechnet und die korrespondierenden exakten zweiseitigen 95%-KI nach Clopper-Pearson berechnet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden für PFS, OS und ORR Subgruppenanalysen nach Alter, geografischer Region, Rasse, Performance Status, Therapielinie, Biomarker und anderen als angemessen erachteten Faktoren durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 521 Patienten Palbociclib+Fulvestrant: 347 Patienten Placebo+Fulvestrant: 174 Patienten</p> <p>b) 517 Patienten Palbociclib+Fulvestrant: 345 Patienten Placebo+Fulvestrant: 172 Patienten</p> <p>c) 521 Patienten Palbociclib+Fulvestrant: 347 Patienten Placebo+Fulvestrant: 174 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart (Abbildung 5)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen 26.09.2013 und 26.08.2014 wurden 521 Frauen randomisiert. In der Nachuntersuchung wurden weiter alle drei Monate Informationen zum Überleben und zur Antikrebstherapie gesammelt. Erst alle drei Monate für die ersten neun Monate, dann alle sechs Monate ab der letzten Dosis der Studienmedikation. Datenschnitt der finalen Analyse des primären Endpunkts war der 05.12.2014. Für das vorliegende Dossier liegt für alle Endpunkte ausser PFS ein Datenschnitt vom 13.04.2018 vor.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ein externes Data Monitoring Committee (E-DMC) war verantwortlich für die permanente Überwachung der Wirksamkeit der Studienmedikation und Sicherheit der Patientinnen. Am 07.04.2015 traf sich das E-DMC und überprüfte die Ergebnisse der festgelegten Interimsanalyse. Da die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeit bereits die festgelegte Grenze erreicht hatte, schlug das E-DMC vor, die Studie vorzeitig zu beenden. Pfizer akzeptierte dies.</p> <p>Die Datenerhebung läuft weiter, das geschätzte Ende der Datenerhebung ist Januar 2019.</p>
<p>a: nach CONSORT 2010.</p>		
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AT: As treated; BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Clinical Benefit Response; CDK: Zyklin-abhängige Kinase; CEP17: Centromeric Probe for Chromosome 17; CPH: COX-Proportional Hazard; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTP: Clinical Trial Protocol; CYP: Cytochrom P450; DR: Ansprechdauer, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; E-DMC: Externes Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; ER: Östrogenrezeptor; FFPE: Formalin-Fixed Paraffin Embedded; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GI: Gastrointestinal; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; IRT: Interactive Randomization Technology; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin; MRI: Magnetresonanztomografie; NCI: National Cancer Institute; ORR: Objektives Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; PR: Progesteronrezeptor; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SAP: Statistical Analysis Plan; QT: Q-Welle und T-Welle (elektrokardiografischer Messwert); QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure; ULN: Oberer Grenzwert; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

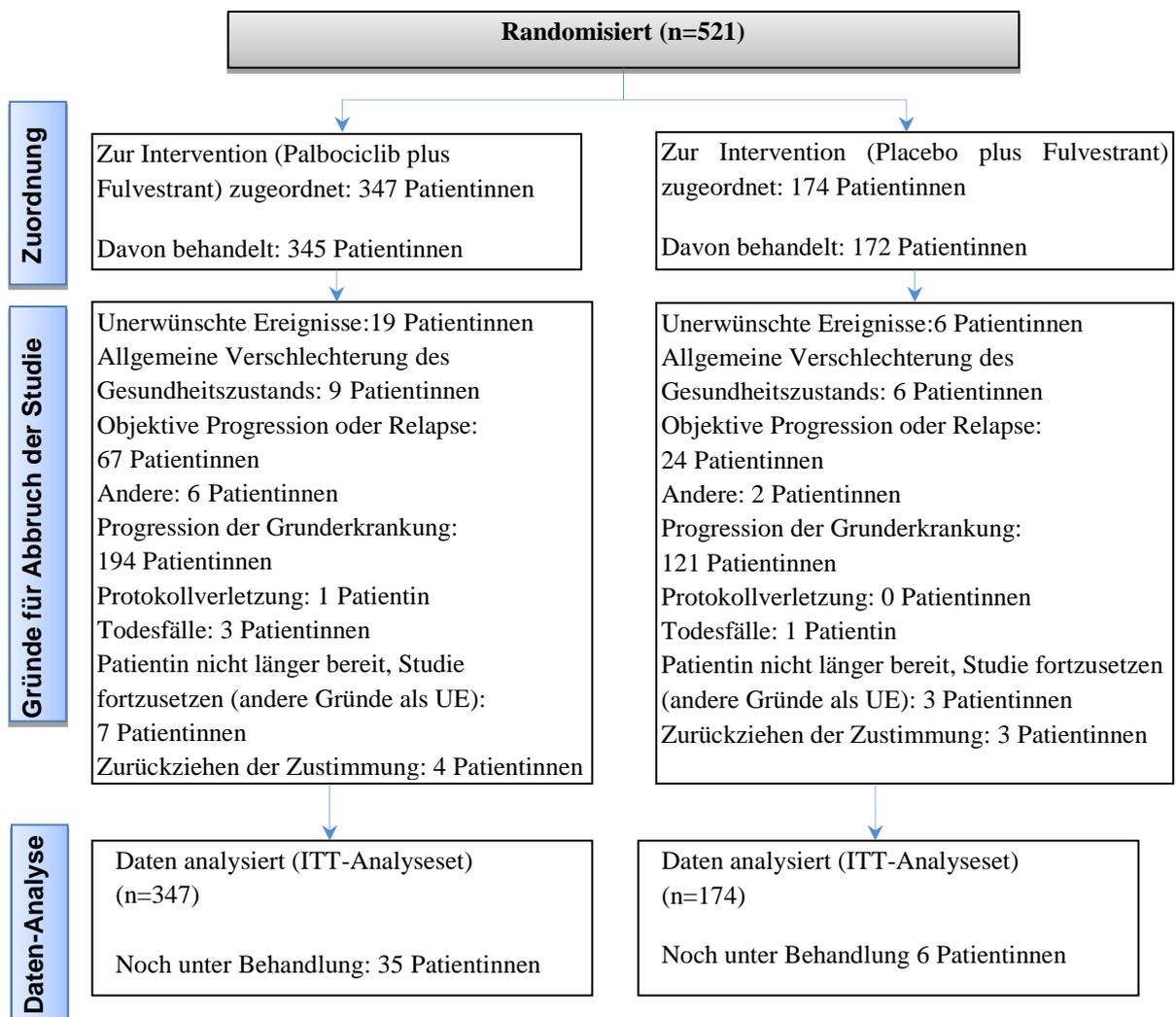


Abbildung 5: Patientenfluss in der Studie PALOMA-3 (Datenschnitt 13.04.2018)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-3

Studie: PALOMA-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report - A5481023 (PALOMA-3) Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial of fulvestrant (Faslodex®) with or without PD-0332991 (palbociclib) ± goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer whose disease progressed after prior endocrine therapy. 14.09.2015	CSR
Statistical Analysis Plan	SAP

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie PALOMA-3 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels einer interaktiven Randomisierungstechnologie (IRT).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung über ein IRT

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei PALOMA-3 handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte und verblindete Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels einer IRT erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patientinnen und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt OS als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: _Progressionsfreies Überleben (PFS) _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt PFS als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie PALOMA-3 werden die UE standardisiert gemäß GCP Standards erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UEs.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Um den unterschiedlich langen Beobachtungsdauern Rechnung zu tragen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt UE als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Symptomatik: EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In das PRO-Analyseset wurden diejenigen Patientinnen eingeschlossen, für die die PRO-Erhebung zur Baseline und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt vor Behandlungsende vorliegt. Die Rücklaufquoten, auf das ITT-Analyseset bezogen, entsprechen zu nahezu allen Zeitpunkten den Anforderungen von $\geq 90\%$. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität / Symptomatik (EORTC QLQ-C30) als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Symptomatik: QLQ-BR23**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In das PRO-Analyseset wurden diejenigen Patientinnen eingeschlossen, für die die PRO-Erhebung zur Baseline und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt vor Behandlungsende vorliegt. Die Rücklaufquoten, auf das ITT-Analyseset bezogen, entsprechen zu nahezu allen Zeitpunkten den Anforderungen von $\geq 90\%$. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität / Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Symptomatik: EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In das PRO-Analyseset wurden diejenigen Patientinnen eingeschlossen, für die die PRO-Erhebung zur Baseline und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt vor Behandlungsende vorliegt. Die Rücklaufquoten, auf das ITT-Analyseset bezogen, entsprechen zu nahezu allen Zeitpunkten den Anforderungen von $\geq 90\%$. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) als niedrig eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-G1: Zusatzanalysen Postmenopausale Patientinnen.....	348
Anhang 4-G1.1: Progressionsfreies Überleben	348
Anhang 4-G1.2: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	351
Anhang 4-G1.3: Patientenberichtete Endpunkte - EQ-5D VAS	355
Anhang 4-G1.4: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-C30.....	357
Anhang 4-G1.5: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-BR23	375
Anhang 4-G1.6: Unerwünschte Ereignisse	383
Anhang 4-G2: Zusatzanalysen Prä-/ perimenopausale Patientinnen.....	439
Anhang 4-G2.1: Gesamtüberleben	439
Anhang 4-G2.2: Progressionsfreies Überleben	441
Anhang 4-G2.3: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	444
Anhang 4-G2.4: Patientenberichtete Endpunkte - EQ-5D VAS	447
Anhang 4-G2.5: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-C30.....	449
Anhang 4-G2.6: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-BR23	464
Anhang 4-G2.7: Unerwünschte Ereignisse	473
Anhang 4-G3: Analysen Gesamtpopulation	536
Anhang 4-G3.1: Progressionsfreies Überleben	536
Anhang 4-G3.2: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	538
Anhang 4-G3.3: Patientenberichtete Endpunkte - EQ-5D VAS	542
Anhang 4-G3.4: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-C30.....	545
Anhang 4-G3.5: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-BR23	569
Anhang 4-G3.6: Unerwünschte Ereignisse	582
Anhang 4-G3.7: Subgruppenanalysen	706
Anhang 4-G3.7.1: Gesamtüberleben	715
Anhang 4-G3.7.2: Progressionsfreies Überleben	718
Anhang 4-G3.7.3: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie.....	718
Anhang 4-G3.7.4: Patientenberichtete Endpunkte - EQ-5D VAS	721
Anhang 4-G3.7.5: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-C30	721
Anhang 4-G3.7.6: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-BR23	732
Anhang 4-G3.7.7: Unerwünschte Ereignisse.....	745

Anhang 4-G1: Zusatzanalysen Postmenopausale Patientinnen

Anhang 4-G1.1: Progressionsfreies Überleben

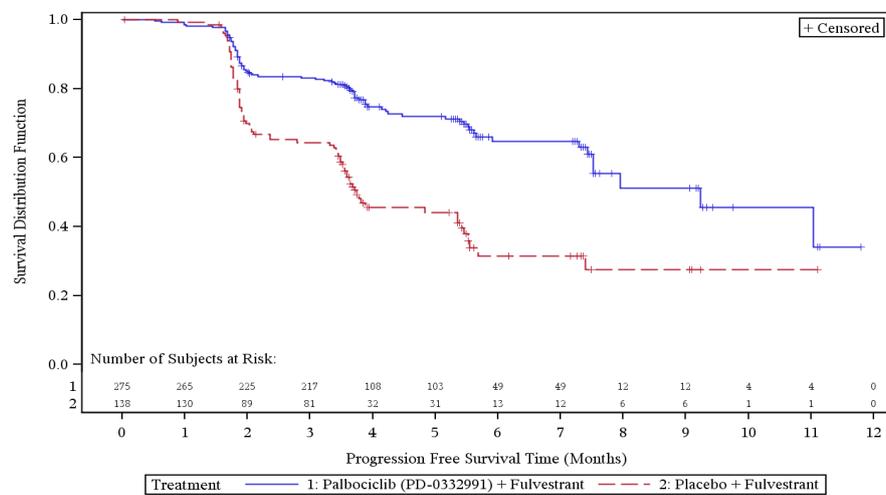


Abbildung: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (postmenopausale Patientinnen); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
PFS - Datenschnitt 05.12.2014						
PFS	p = 0,4417	p = 0,2418	p = 0,9240	p = 0,4058	p = 0,7620	nicht verfügbar

Anhang 4-G1.2: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Version: Final

Table 1023.PZ.1002.3
 Palbociclib (PD-0332991). Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of First Chemotherapy
 Intent to Treat Population

Who Drug Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) (N=275)		Placebo + Fulvestrant (N=138)	
	n	(%)	n	(%)
Any chemotherapy	173	(62.9)	94	(68.1)
Capecitabine	80	(29.1)	34	(24.6)
Facilitaxel	45	(16.4)	24	(17.4)
Cyclophosphamide	14	(5.1)	7	(5.1)
Doxorubicin	12	(4.4)	3	(2.2)
Facilitaxel Albumin	7	(2.5)	8	(5.8)
Docetaxel	11	(4.0)	2	(1.4)
Vinorelbine	4	(1.5)	7	(5.1)
Gemcitabine	6	(2.2)	4	(2.9)
Eribulin	3	(1.1)	5	(3.6)
Carboplatin	6	(2.2)	1	(0.7)
Cisplatin	1	(0.4)	4	(2.9)
Epirubicin	3	(1.1)	3	(2.2)
Fluorouracil	3	(1.1)	1	(0.7)
Gemcitabine Hydrochloride	3	(1.1)	1	(0.7)
Eribulin Mesilate	3	(1.1)	1	(0.7)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur	2	(0.7)	1	(0.7)
Methotrexate	2	(0.7)	1	(0.7)
Liposomal Doxorubicin Hydrochloride	0	(0.0)	1	(0.7)
Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride	0	(0.0)	2	(1.4)
Anthracyclines And Related Substances	0	(0.0)	1	(0.7)
Cyclophosphamide W/Doxorubicin	0	(0.0)	1	(0.7)
Epirubicin Hydrochloride	0	(0.0)	1	(0.7)
Microntrone Hydrochloride	1	(0.4)	0	(0.0)
Tegafur	1	(0.4)	0	(0.0)

Patients can have multiple chemotherapies with the same start date. Therefore sum of chemotherapies can be greater than sum of patients with any chemotherapy.

Figure 1023.P2.1002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
 Intent to Treat Population

Version: Final

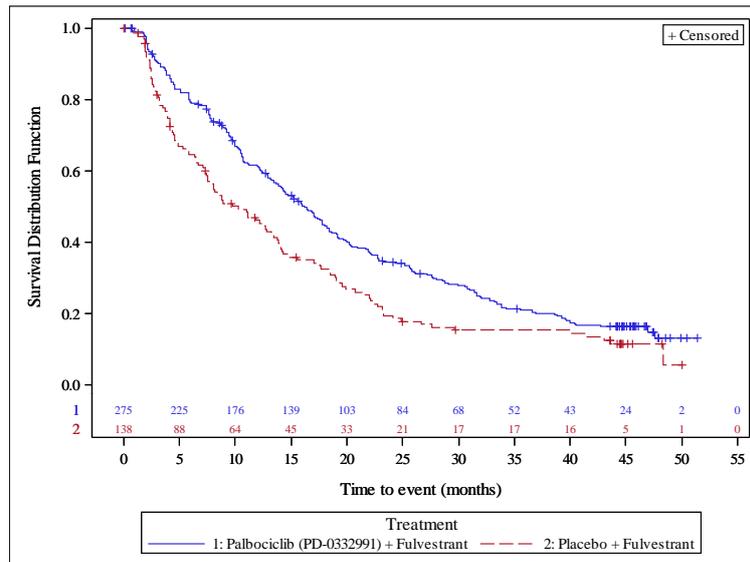


Figure 1023.P2.1002.2.1.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
 Subgroup analysis by Age
 Age: <65 years
 Intent to Treat Population

Version: Final

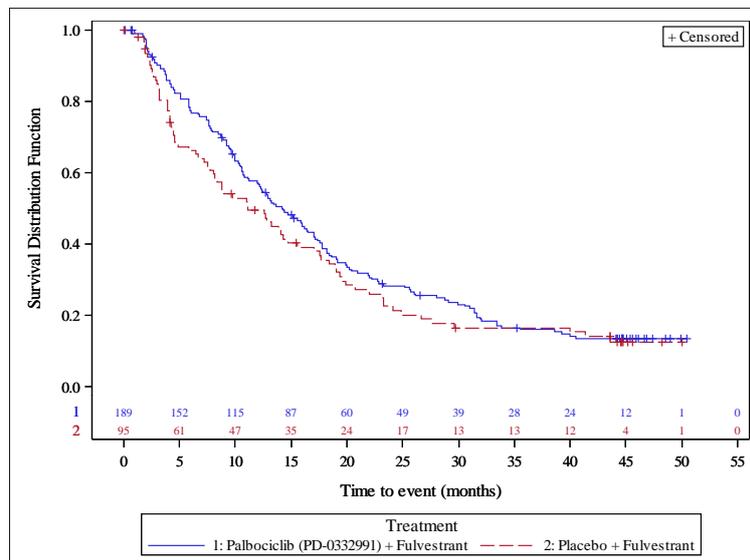
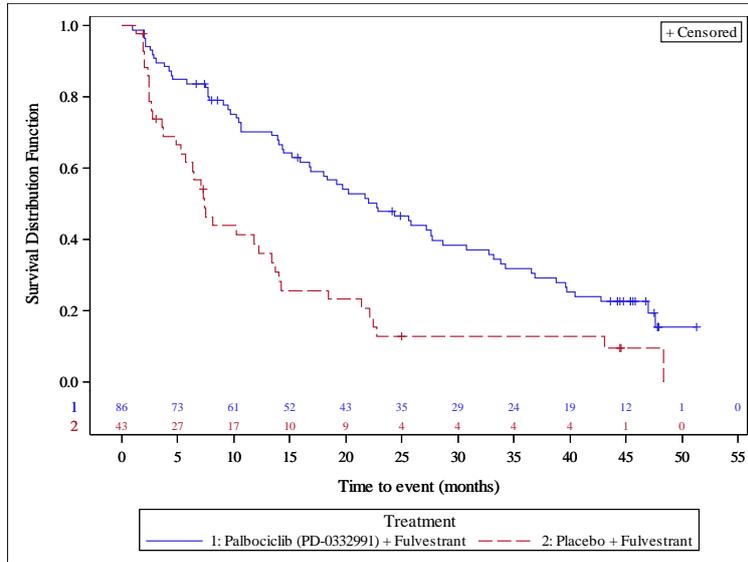


Figure 1023.P2.1002.2.1.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
 Subgroup analysis by Age
 Age: >=65 years
 Intent to Treat Population

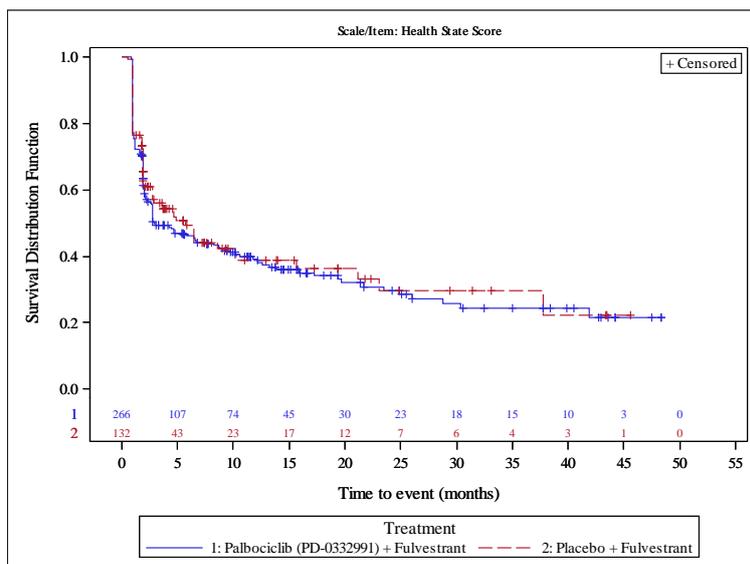
Version: Final



Anhang 4-G1.3: Patientenberichtete Endpunkte - EQ-5D VAS

Figure 1023.P2.2002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EQ-5D VAS
 PRO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G1.4: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-C30

Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to ≥ 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

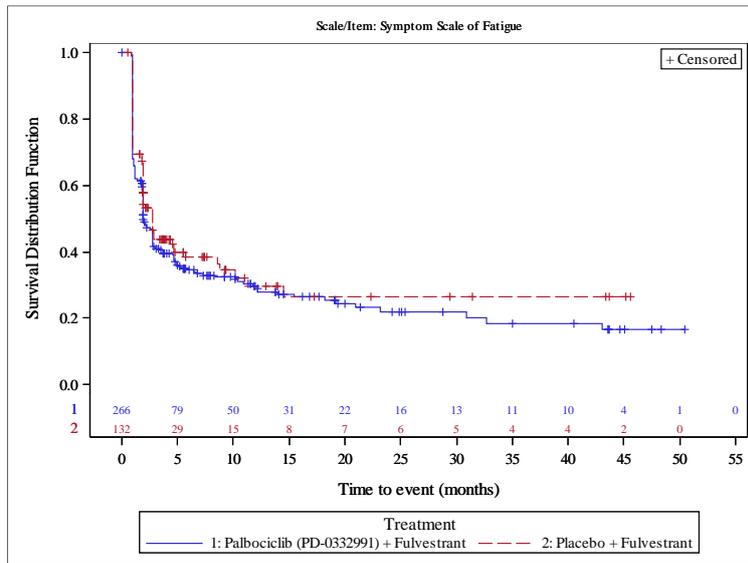


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to ≥ 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

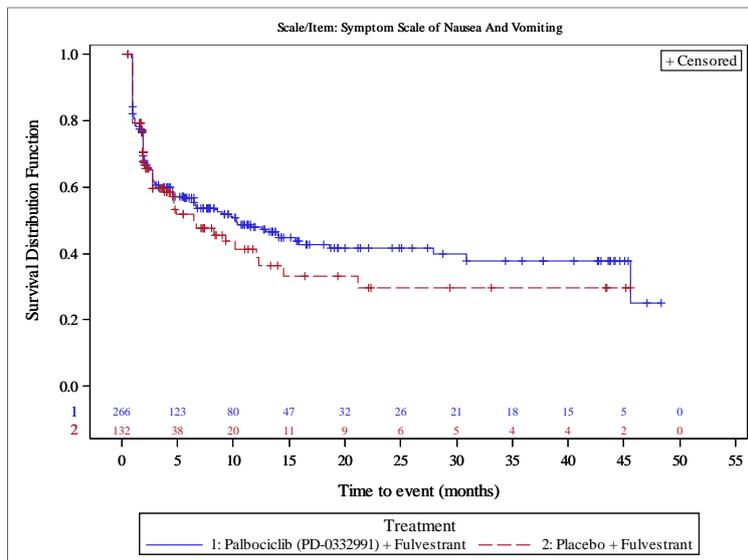


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to ≥ 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

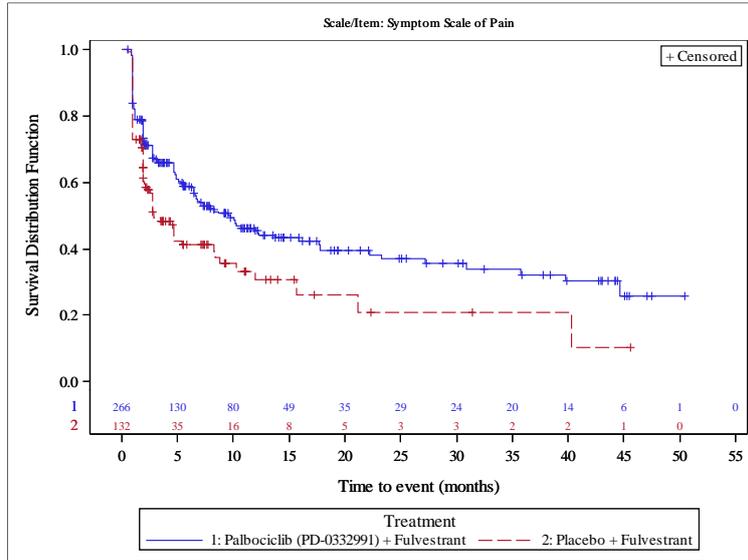


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to ≥ 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

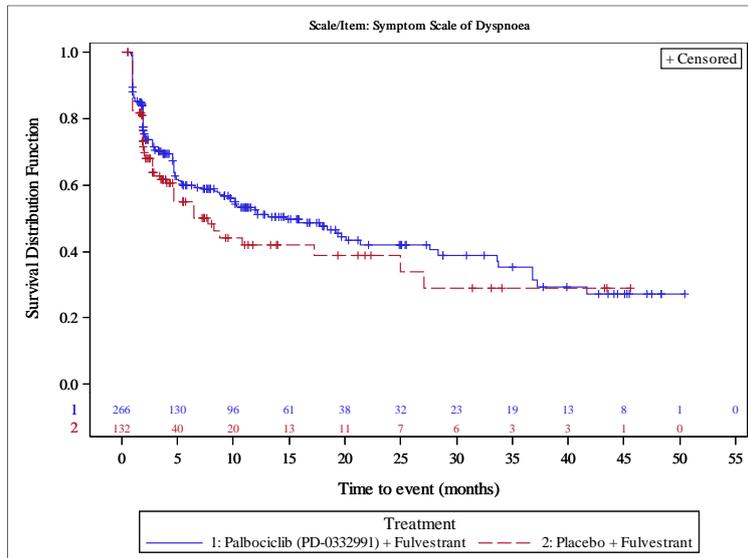


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

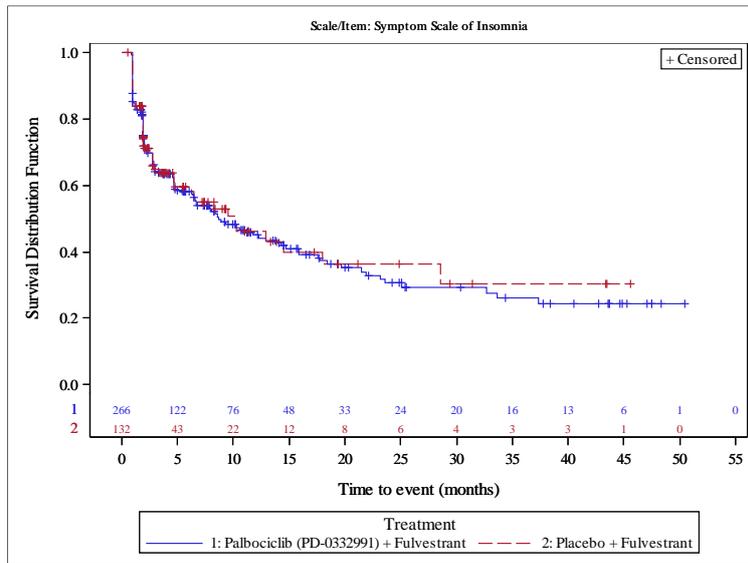


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

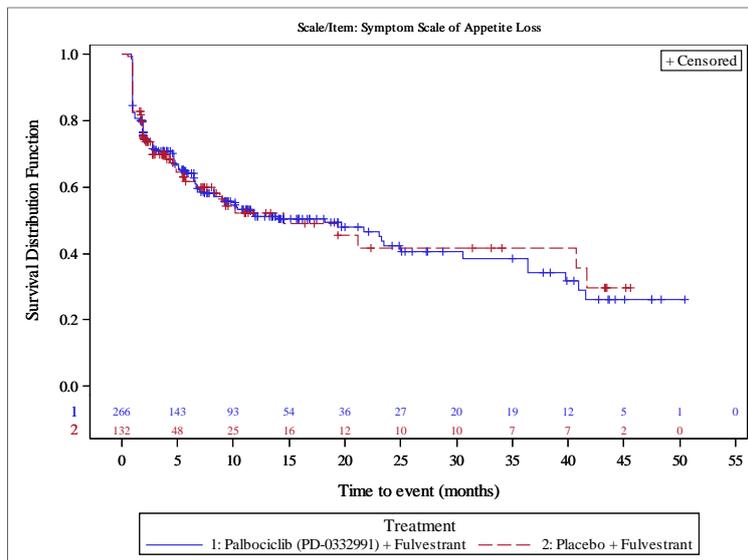


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

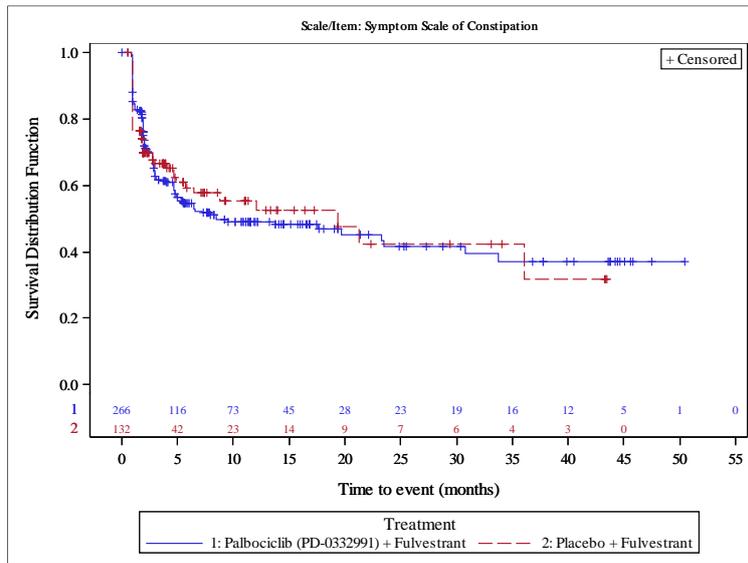


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

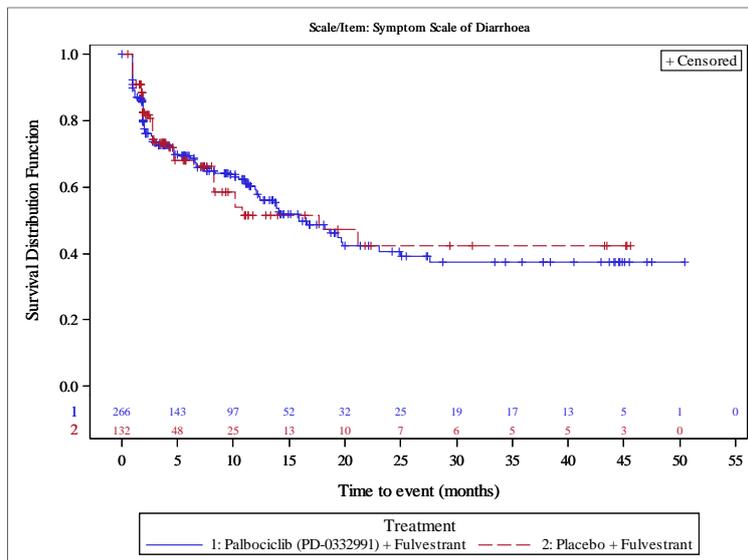


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

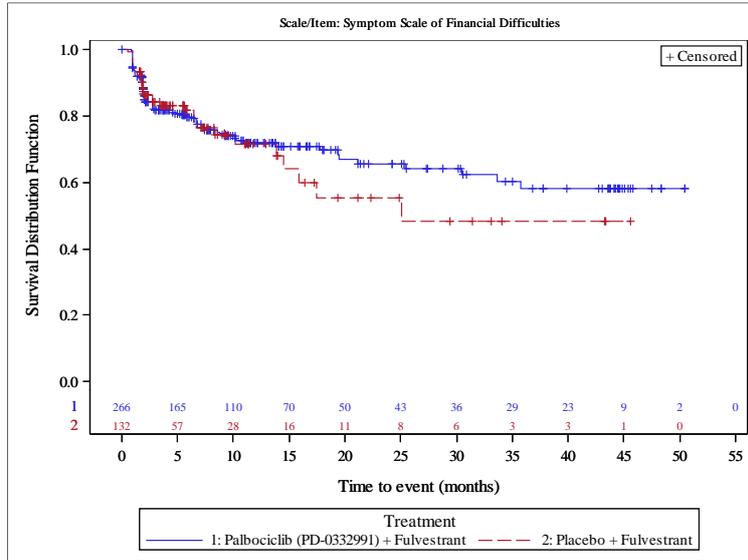


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

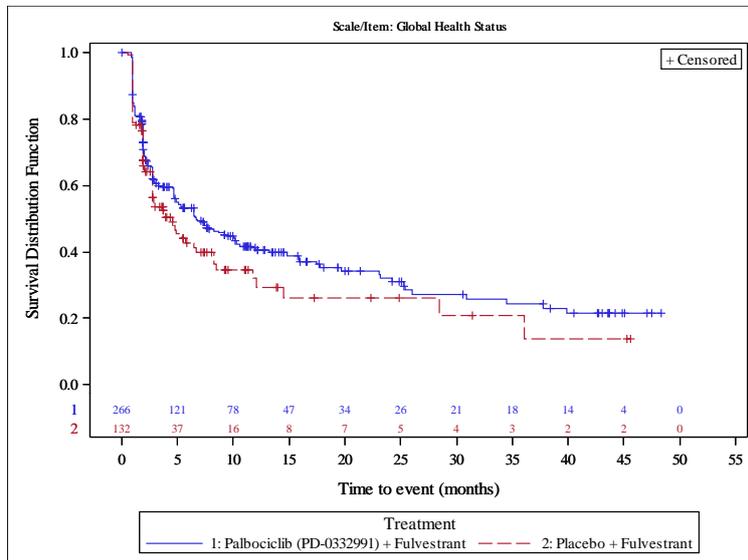


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

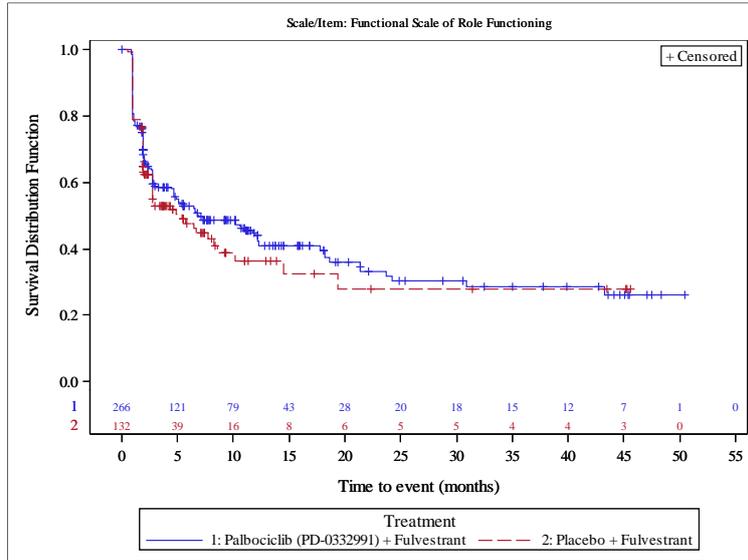


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

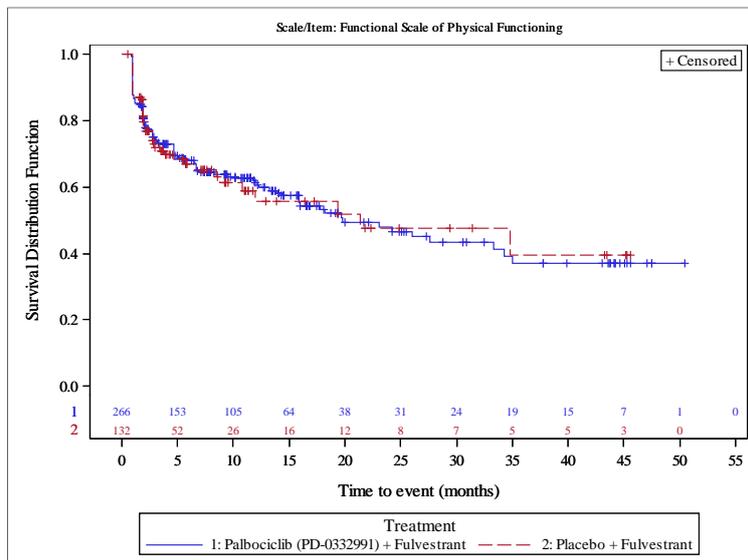


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

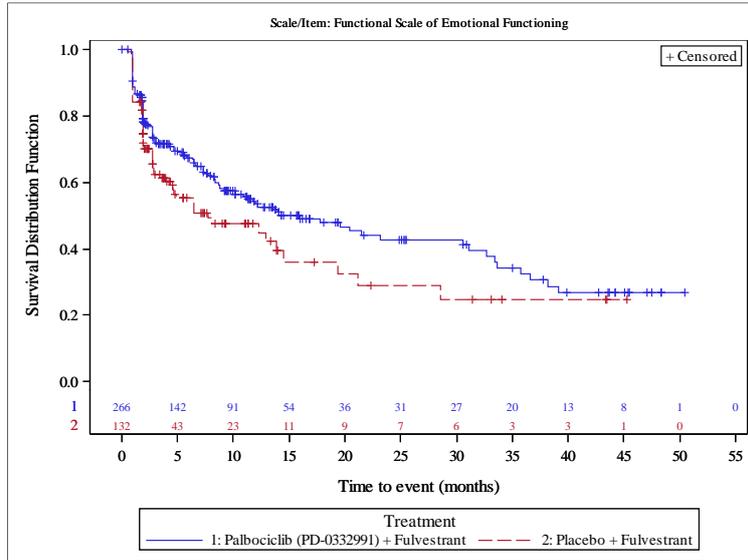


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

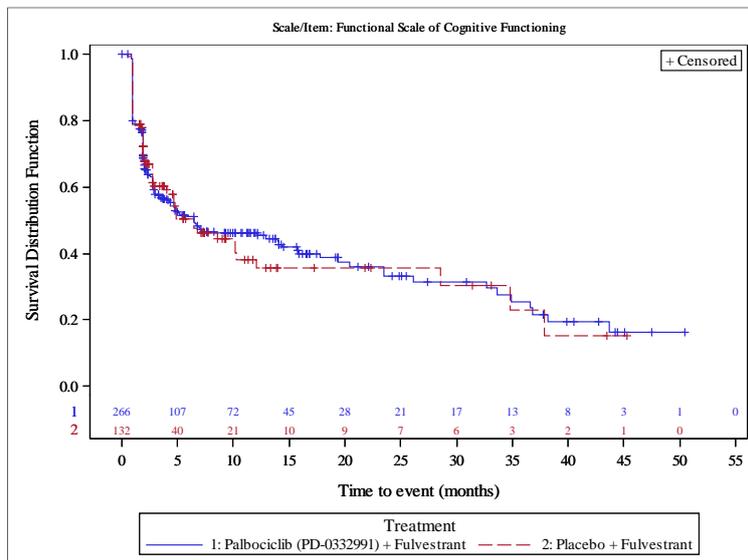


Figure 1023.P2.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

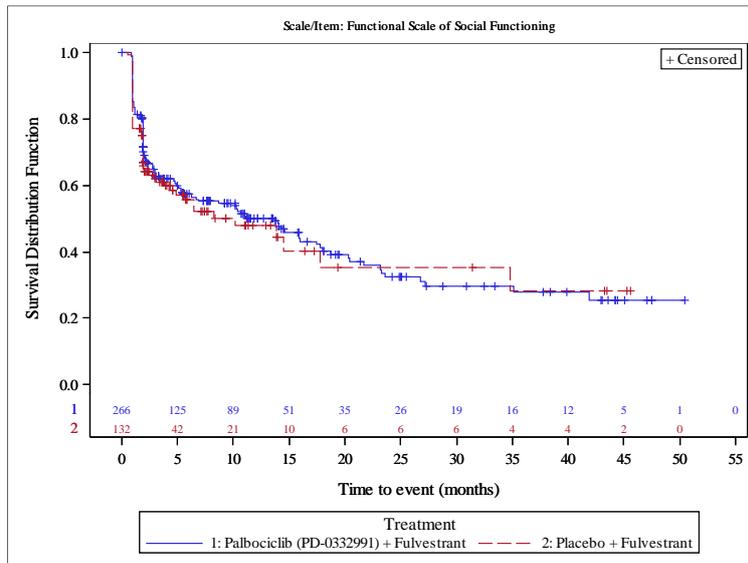


Figure 1023.P2.2002.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

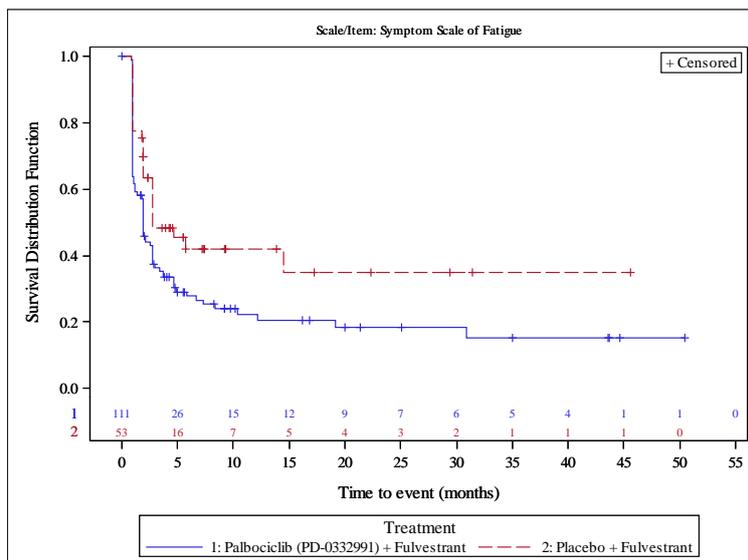


Figure 1023.P2.2002.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 PBO Analysis Population

Version: Final

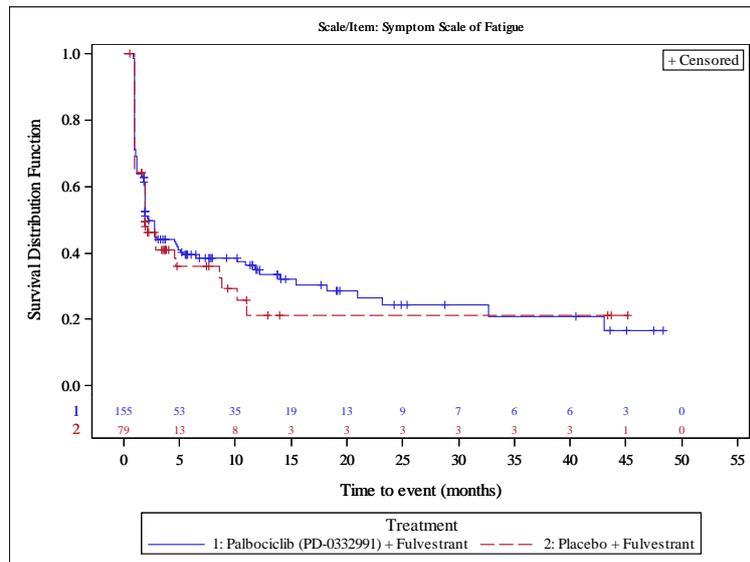


Figure 1023.P2.2002.1.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 PBO Analysis Population

Version: Final

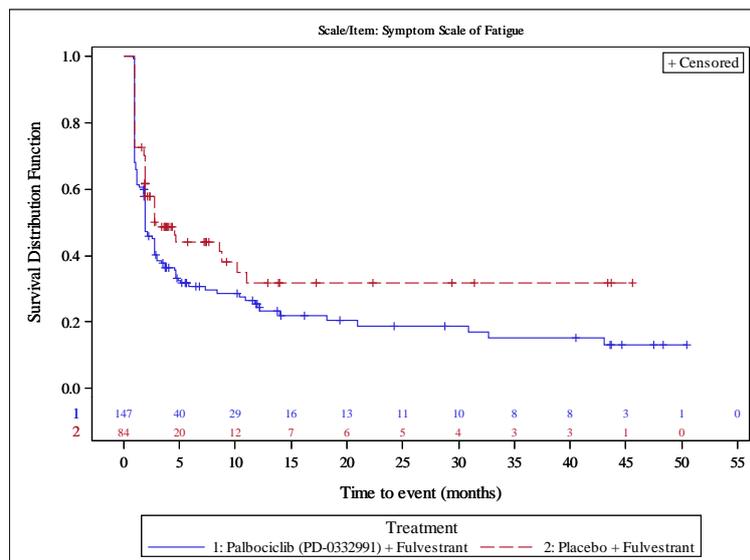


Figure 1023.P2.2002.1.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 PRO Analysis Population

Version: Final

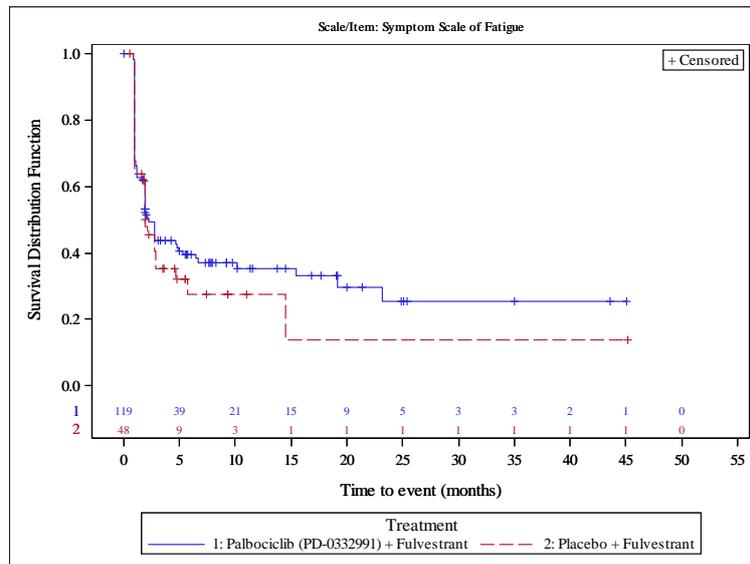


Figure 1023.P2.2002.1.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 PRO Analysis Population

Version: Final

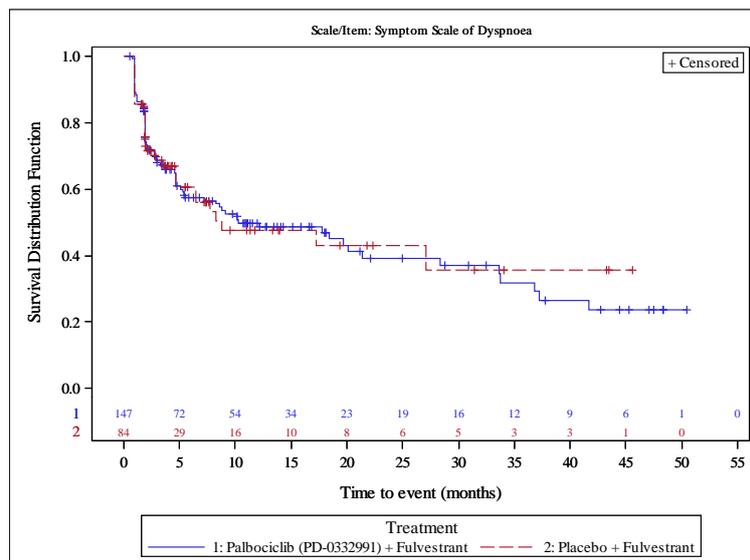


Figure 1023.P2.2002.1.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 PRO Analysis Population

Version: Final

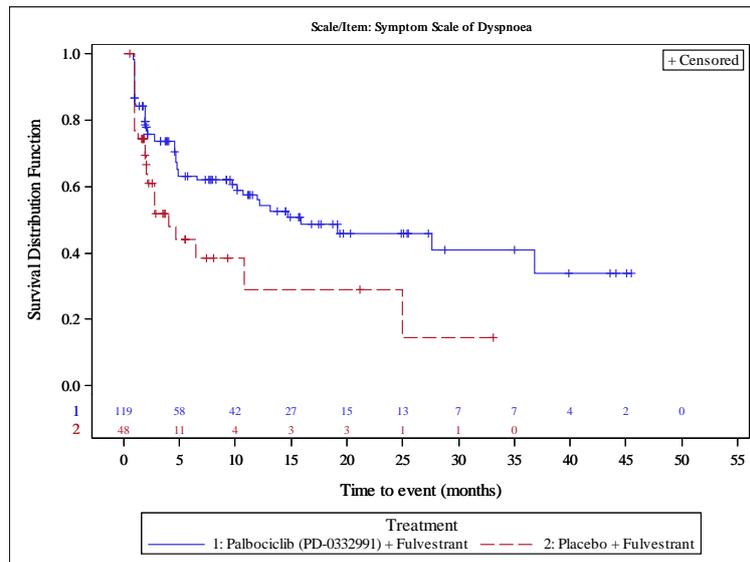


Figure 1023.P2.2002.1.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 PRO Analysis Population

Version: Final

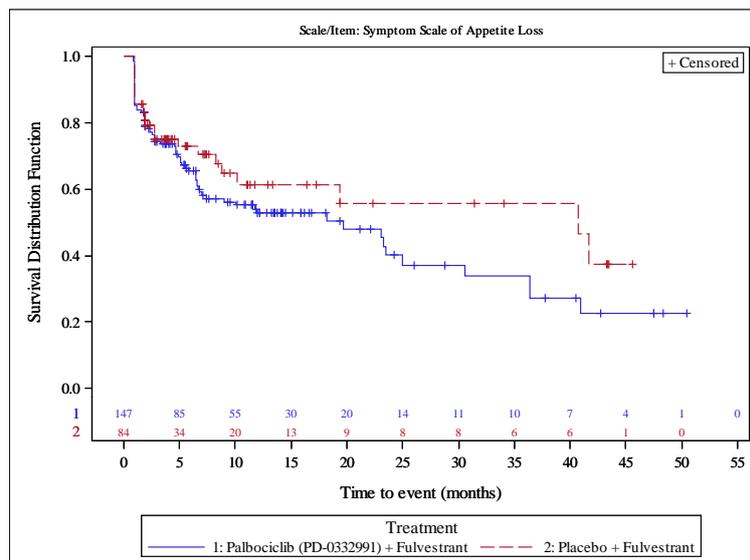


Figure 1023.P2.2002.1.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 PRO Analysis Population

Version: Final

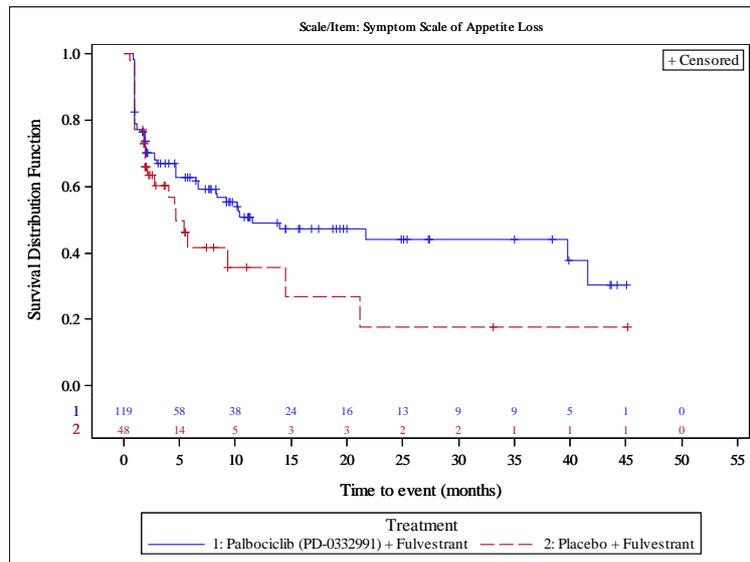


Figure 1023.P2.2002.1.1.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Age
 Age: <65 years
 PRO Analysis Population

Version: Final

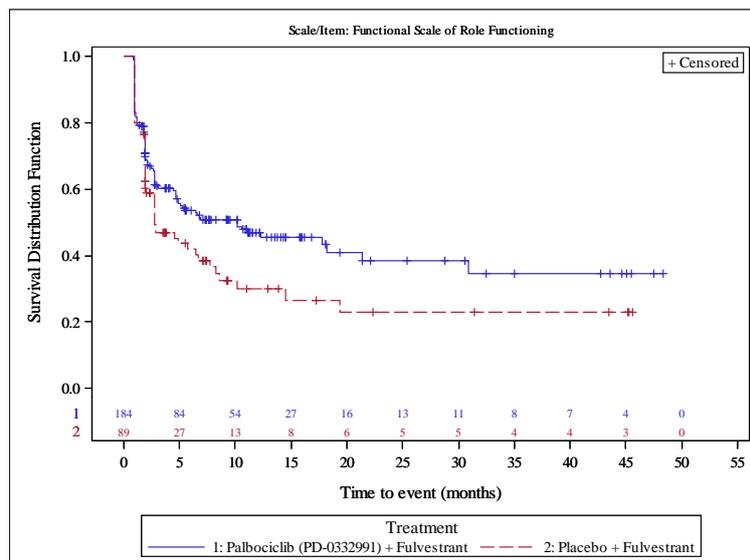


Figure 1023.P2.2002.1.1.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QIQ-C30
 Subgroup analysis by Age
 Age: \geq 65 years
 PRO Analysis Population

Version: Final

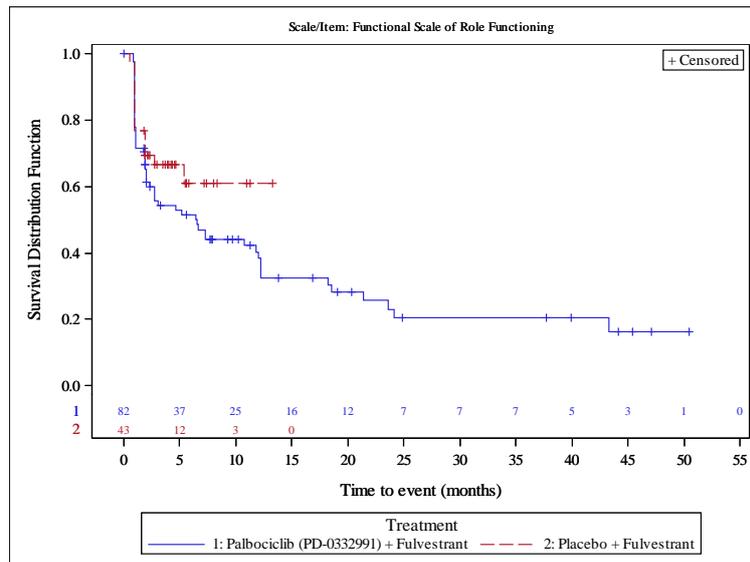


Figure 1023.P2.2002.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QIQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

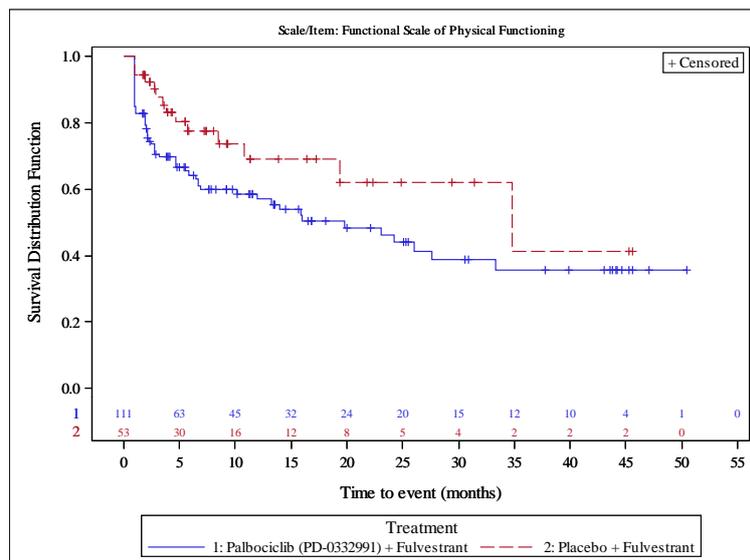


Figure 1023.P2.2002.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 PR0 Analysis Population

Version: Final

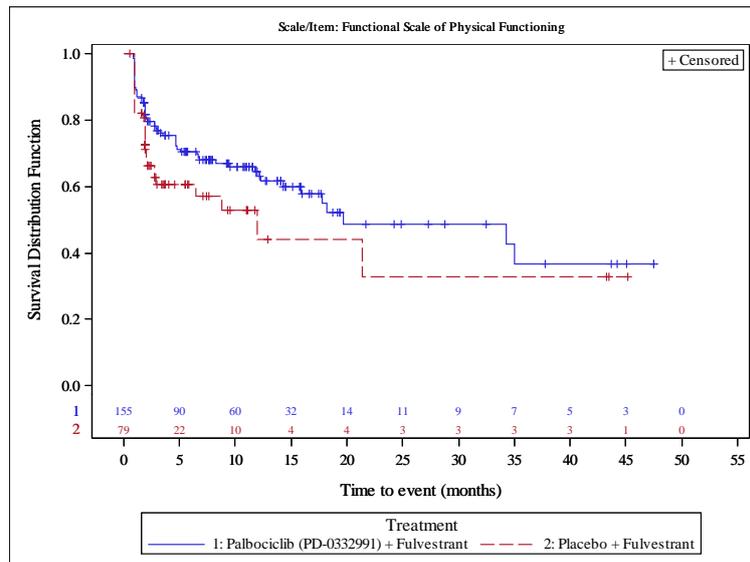


Figure 1023.P2.2002.1.7.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy
 PR0 Analysis Population

Version: Final

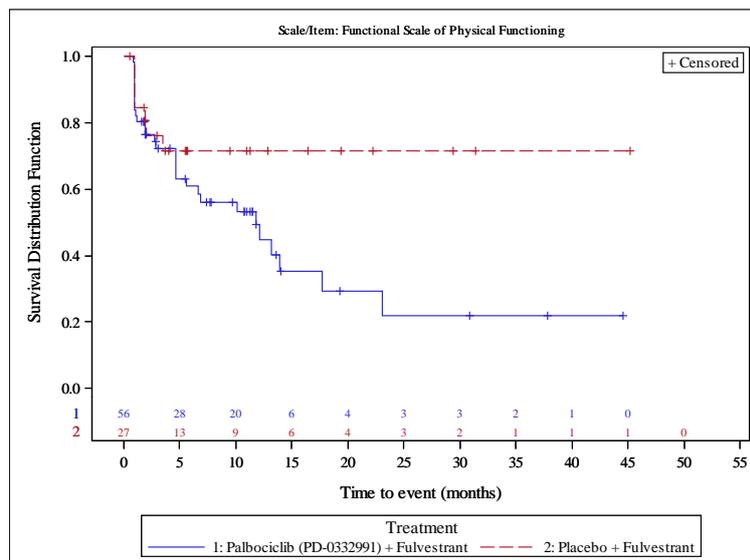


Figure 1023.P2.2002.1.7.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy
 PRO Analysis Population

Version: Final

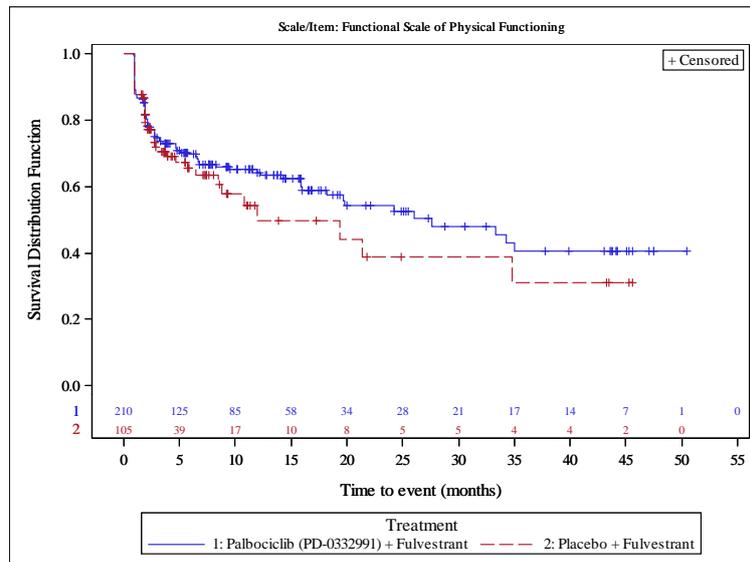


Figure 1023.P2.2002.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

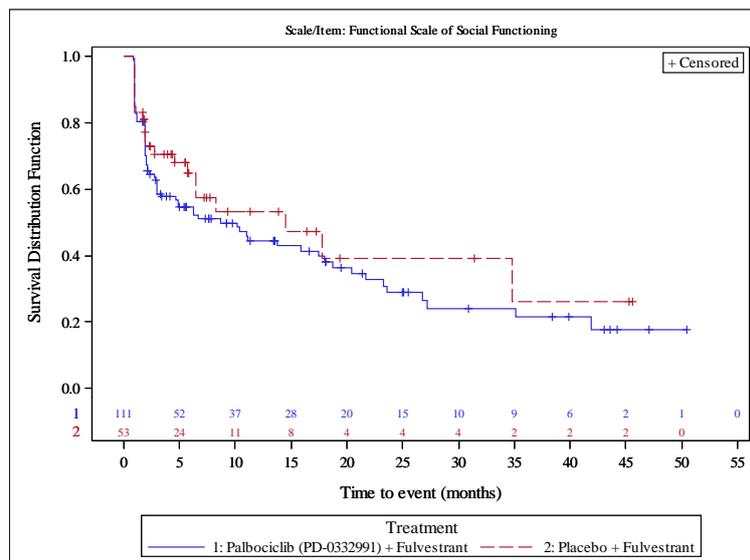


Figure 1023.P2.2002.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 PR0 Analysis Population

Version: Final

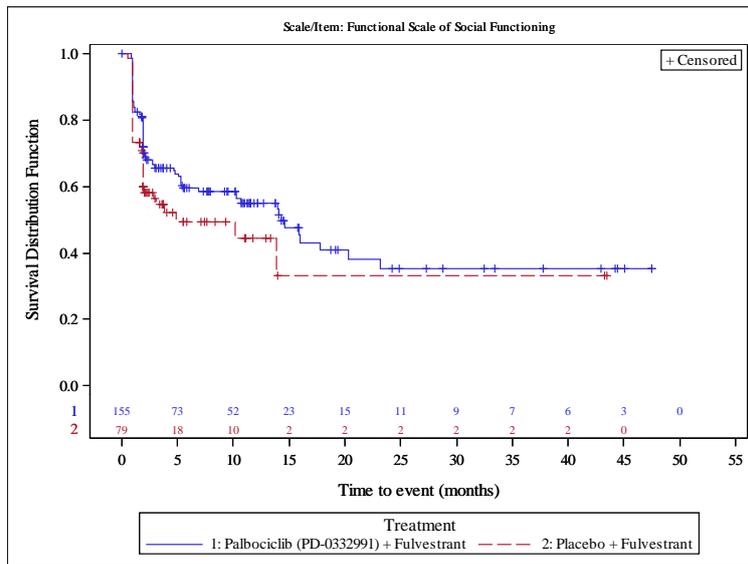


Figure 1023.P2.2002.1.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 PR0 Analysis Population

Version: Final

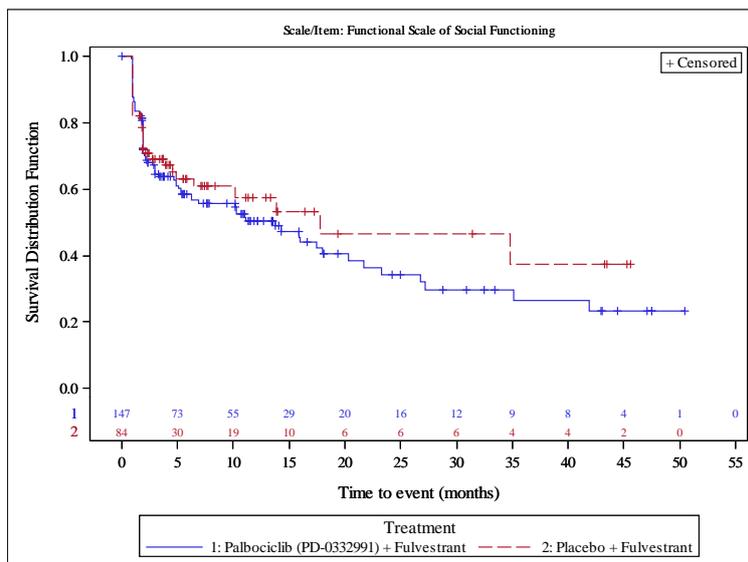
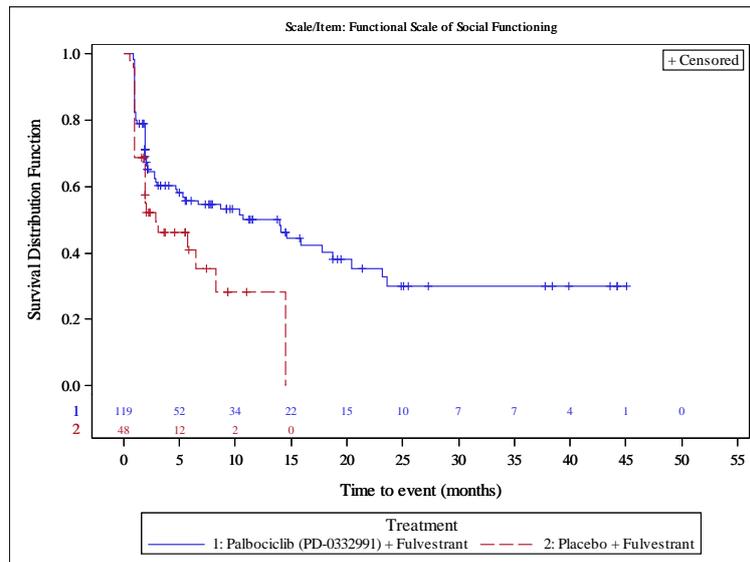


Figure 1023.F2.2002.1.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 PRO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G1.5: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-BR23

Figure 1023.P2.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

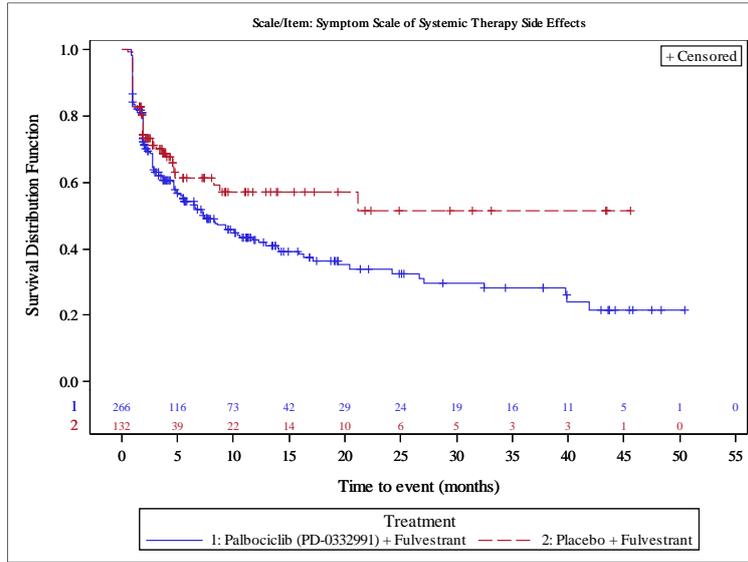


Figure 1023.P2.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

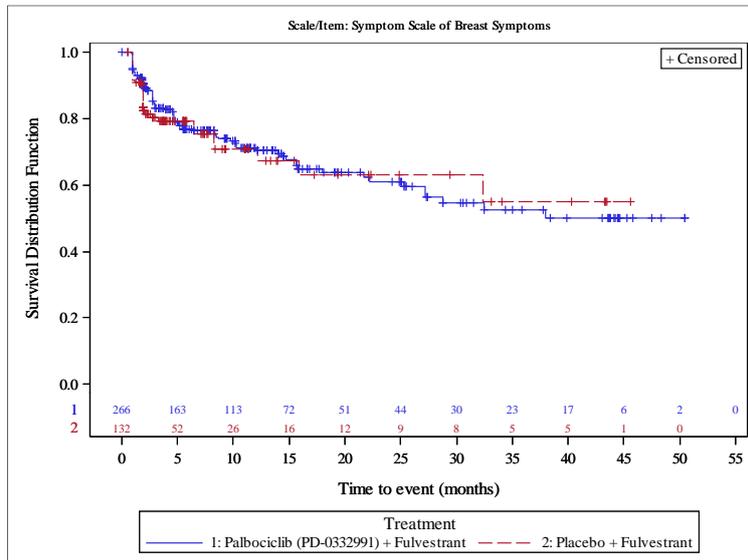


Figure 1023.P2.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

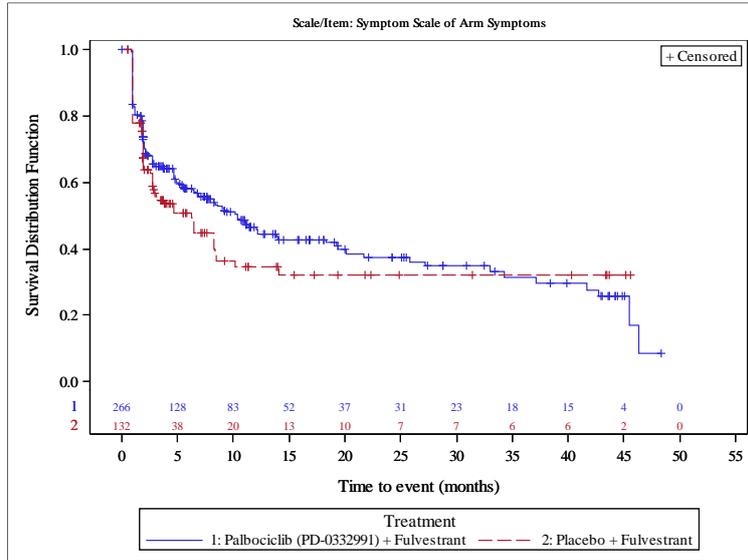


Figure 1023.P2.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

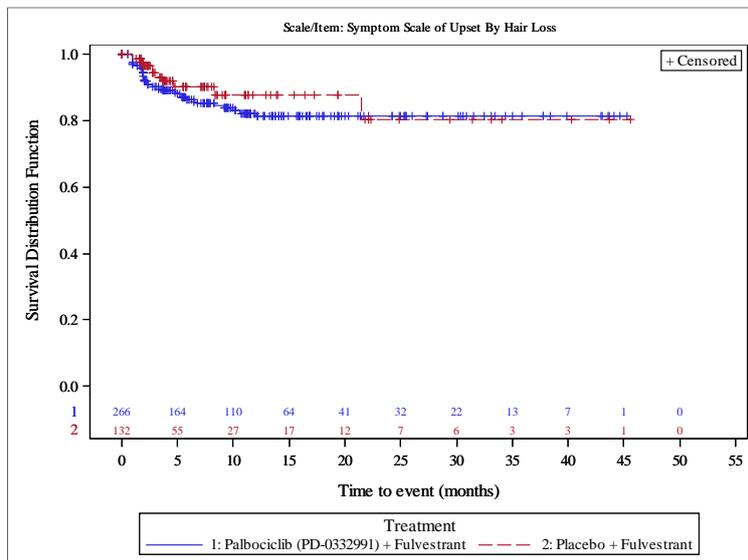


Figure 1023.P2.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

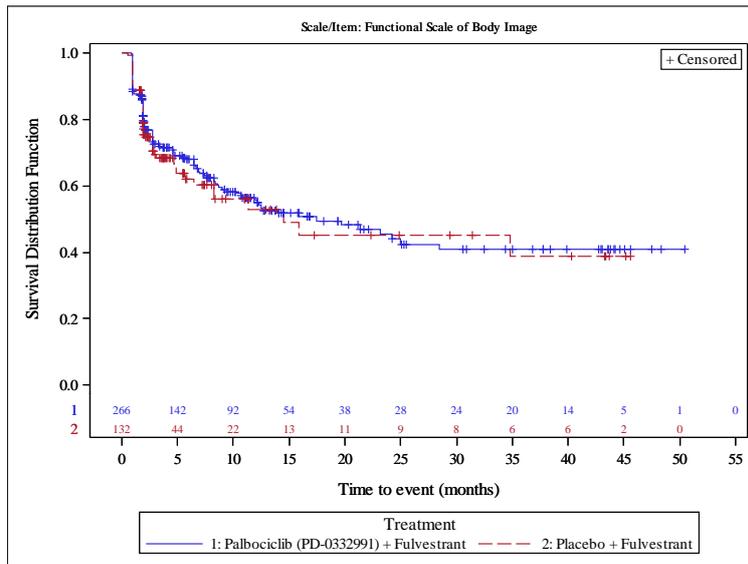


Figure 1023.P2.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

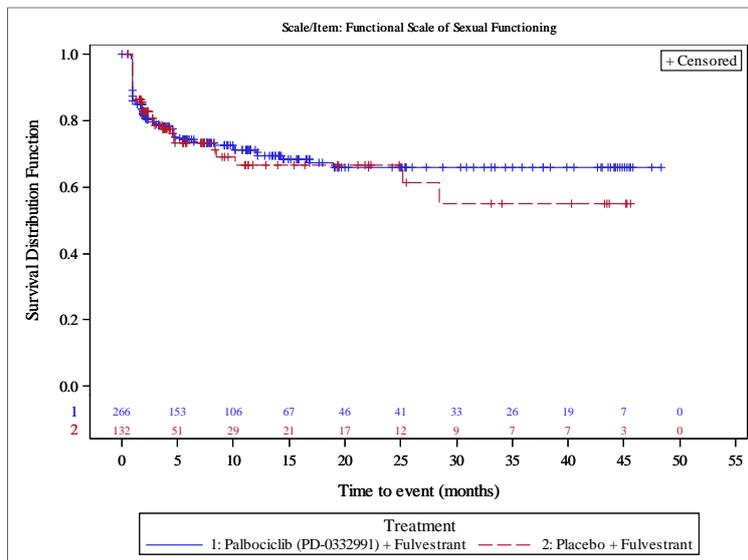


Figure 1023.P2.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

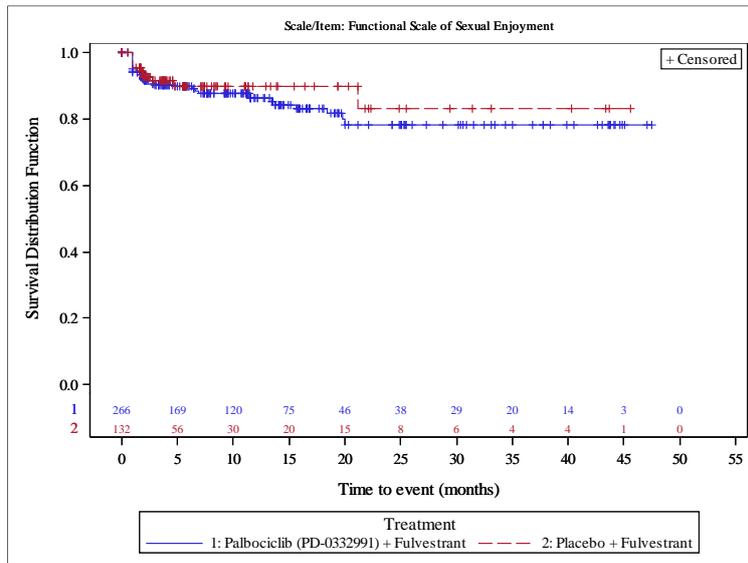


Figure 1023.P2.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

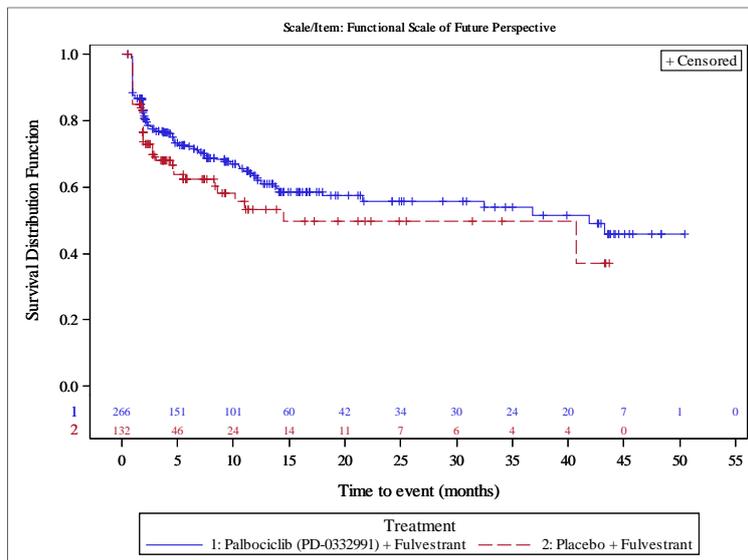


Figure 1023.P2.2002.2.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 PPO Analysis Population

Version: Final

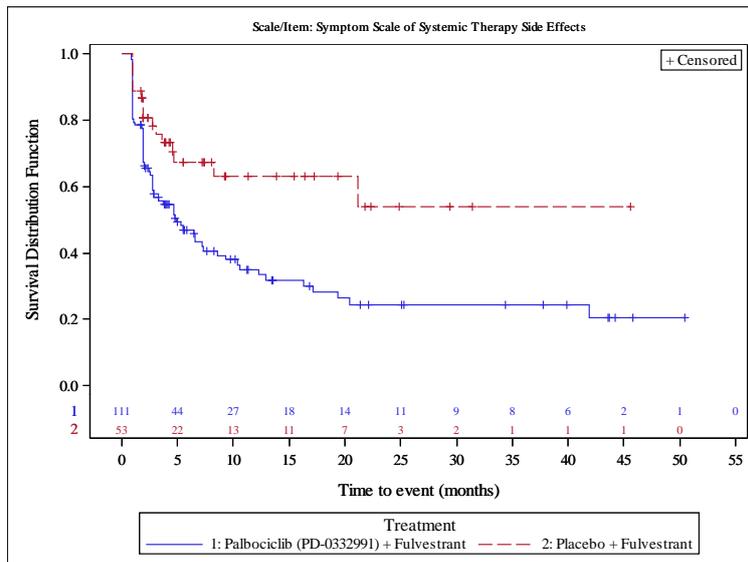


Figure 1023.P2.2002.2.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 PPO Analysis Population

Version: Final

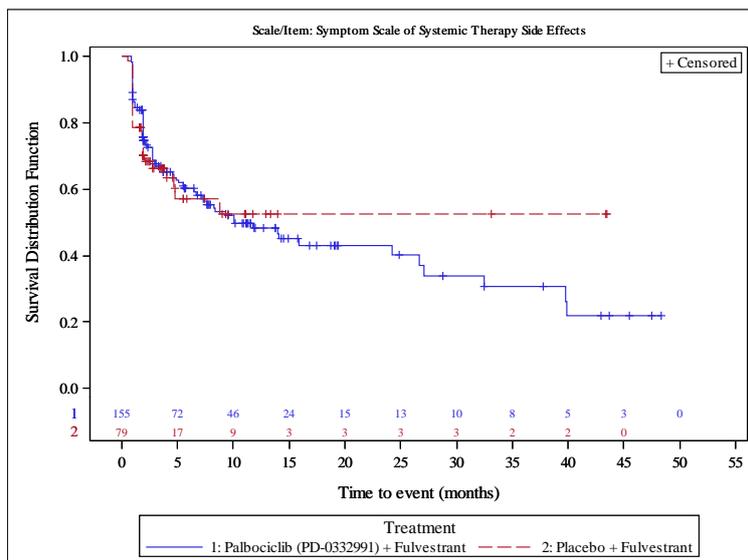


Figure 1023.P2.2002.2.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 PRO Analysis Population

Version: Final

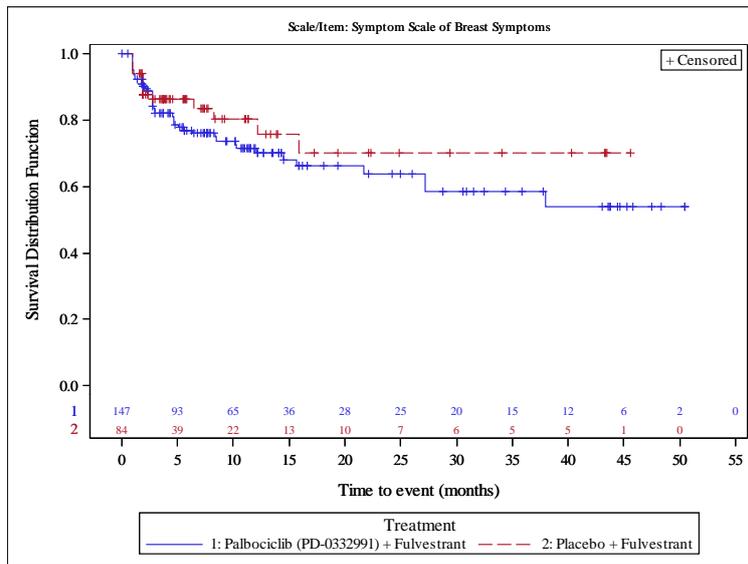


Figure 1023.P2.2002.2.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 PRO Analysis Population

Version: Final

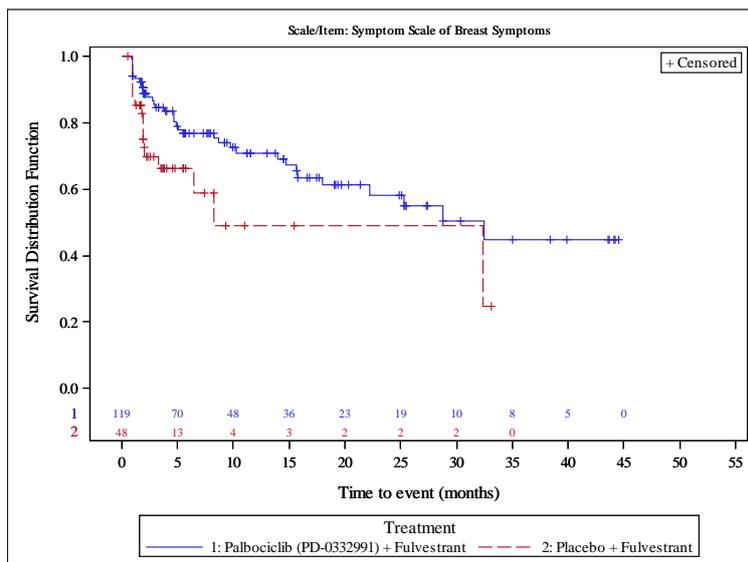


Figure 1023.P2.2002.2.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 PRO Analysis Population

Version: Final

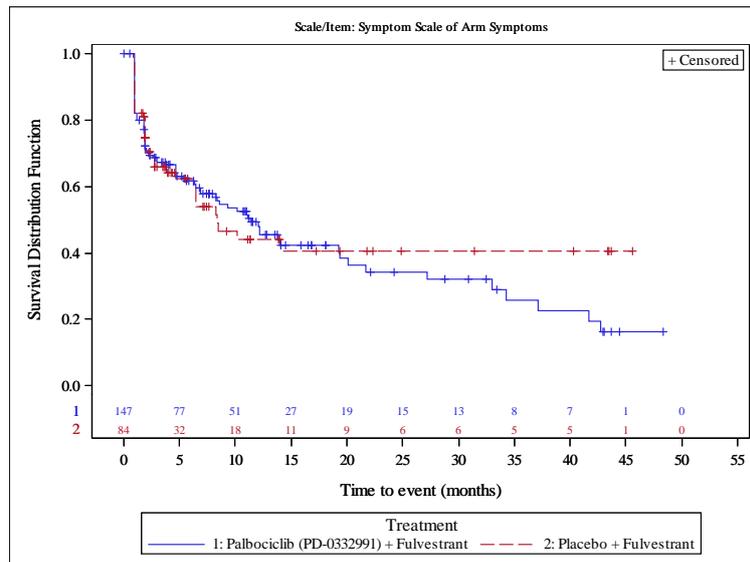
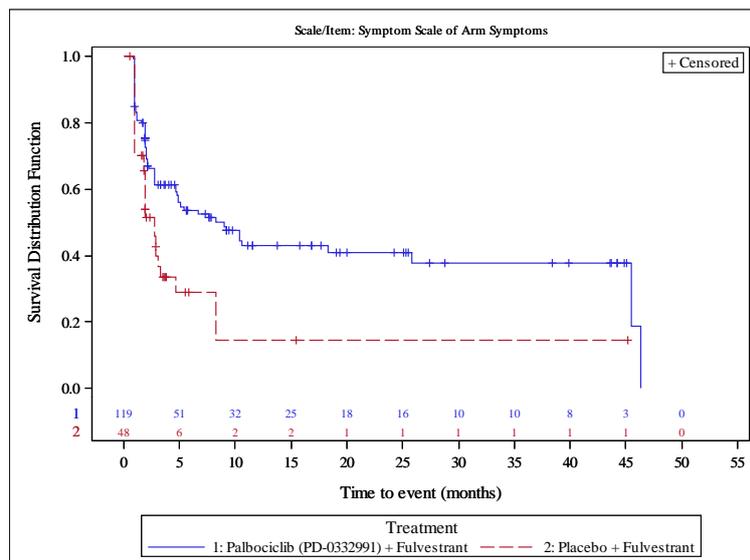


Figure 1023.P2.2002.2.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 PRO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G1.6: Unerwünschte Ereignisse

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Any AE	8 (2.9)	47 (17.2)	175 (63.9)	34 (12.4)	6 (2.2)	0	270 (98.5)	40 (29.4)	47 (34.6)	32 (23.5)	4 (2.9)	3 (2.2)	0	126 (92.6)
Being queried	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ELEVATED ALKALINE PHOSPHATE	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	35 (13.1)	41 (15.0)	131 (47.8)	25 (9.1)	1 (0.4)	0	217 (79.2)	14 (10.3)	8 (5.9)	5 (3.7)	0	0	0	27 (19.9)
Anaemia	16 (5.5)	41 (15.0)	12 (4.4)	0	0	0	89 (32.5)	11 (8.1)	7 (5.1)	4 (2.9)	0	0	0	22 (16.2)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eosinophilia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Fibrile neutropenia	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Haematotoxicity	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	4 (1.5)	22 (8.0)	65 (23.7)	1 (0.4)	0	0	92 (33.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.9)
Lymph node pain	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	5 (1.8)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Macrocytosis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Neutropenia	2 (0.7)	35 (12.8)	118 (43.1)	23 (8.4)	0	0	178 (65.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.2)
Neutrophilia	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Thrombocytopenia	29 (10.6)	8 (2.9)	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0	42 (15.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	20 (7.3)	5 (1.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	27 (9.9)	5 (3.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	7 (5.1)
Angina pectoris	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bundle branch block left	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Bundle branch block right	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cardiac failure	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiovascular insufficiency	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery disease	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary ostial stenosis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary stenosis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Extrastoteles	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Myocardial fibrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Pericardial effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Pericarditis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Tachycardia	9 (3.3)	0	0	0	0	0	9 (3.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Ventricular extrasystoles	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	8 (2.9)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	13 (4.7)	4 (2.9)	2 (1.5)	0	0	0	0	6 (4.4)
Auricular swelling	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cerumen impaction	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Deafness bilateral	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Ear discomfort	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Ear pain	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eustachian tube disorder	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypacusis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)
Middle ear inflammation	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Tinnitus	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Vertigo	4 (1.5)	2 (0.7)	0	0	0	0	6 (2.2)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Endocrine disorders	1 (0.4)	4 (1.5)	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	9 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cushingoid	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Goitre	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoparathyroidism	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	56 (20.4)	13 (4.7)	1 (0.4)	0	0	0	70 (25.5)	14 (10.3)	5 (3.7)	0	0	0	0	19 (14.0)
Asthenopia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cataract	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cataract nuclear	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Corneal disorder	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Diplopia	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Disorder of orbit	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Dry eye	9 (3.3)	0	0	0	0	0	9 (3.3)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (2.2)
Episcleritis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Eye allergy	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Eye discharge	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorder	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eye haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Eye inflammation	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eye irritation	4 (1.5)	3 (1.1)	0	0	0	0	7 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Eye oedema	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Eye pain	4 (1.5)	2 (0.7)	0	0	0	0	6 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Eye pruritus	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Eye swelling	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Eye tiredness	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Eye lid disorder	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eye lid oedema	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eye lid pruritus	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eye lid pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Hypermetropia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Keratitis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	21 (7.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	23 (8.4)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Macular degeneration	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Macular fibrosis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Meibomian gland dysfunction	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Myopia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Ocular hypertension	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Ocular vascular disorder	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Panophthalmitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Periorbital oedema	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Photopsia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Retinal degeneration	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal drusen	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal tear	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Retinopathy hypertensive	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Scleritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	17 (6.2)	0	0	0	0	0	17 (6.2)	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (2.2)
Visual acuity reduced	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Visual impairment	5 (1.8)	3 (1.1)	0	0	0	0	8 (2.9)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Vitreous disorder	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Vitreous floaters	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Gastrointestinal disorders	102 (37.2)	78 (28.5)	14 (5.1)	0	0	0	194 (70.8)	58 (42.6)	17 (12.5)	5 (3.7)	0	0	0	80 (58.8)
Abdominal discomfort	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	5 (1.8)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Abdominal distension	16 (5.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	20 (7.3)	4 (2.9)	4 (2.9)	0	0	0	0	8 (5.9)
Abdominal pain	15 (5.5)	8 (2.9)	2 (0.7)	0	0	0	25 (9.1)	5 (3.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	7 (5.1)
Abdominal pain lower	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Abdominal pain upper	11 (4.0)	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	17 (6.2)	7 (5.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	8 (5.9)
Abdominal tenderness	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Anal incontinence	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Anorectal disorder	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Aphthous ulcer	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	3 (1.1)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Ascites	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Chapped lips	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Chelitis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Colitis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	46 (16.8)	13 (4.7)	0	0	0	0	59 (21.5)	18 (13.2)	3 (2.2)	0	0	0	0	21 (15.4)
Crohn's disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dental caries	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	5 (1.8)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Diarrhoea	54 (19.7)	15 (5.5)	0	0	0	0	69 (25.2)	20 (14.7)	7 (5.1)	1 (0.7)	0	0	0	28 (20.6)
Dry mouth	18 (6.6)	1 (0.4)	0	0	0	0	19 (6.9)	12 (8.8)	0	0	0	0	0	12 (8.8)
Duodenal ulcer	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Duodenogastric reflux	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	22 (8.0)	10 (3.6)	1 (0.4)	0	0	0	33 (12.0)	5 (3.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	7 (5.1)
Dysphagia	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	5 (1.8)	5 (3.7)	0	0	0	0	0	5 (3.7)
Enterocolitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Erectacutis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Facies pale	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Fatigue	9 (3.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	10 (3.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Food poisoning	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Gastric disorder	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Gastric polyps	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastric polyposis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastritis	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Gastrointestinal dysplasia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastroesophageal reflux disease	9 (3.3)	8 (2.9)	2 (0.7)	0	0	0	19 (6.9)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Gingival discoloration	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Gingival erythema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gingival pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Glossitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	6 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Hiatus hernia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia, obstructive	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoesthesia oral	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Intestinal obstruction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lip blister	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lip disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lip dry	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lip swelling	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lip ulceration	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	6 (2.2)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Nausea	66 (24.1)	27 (9.9)	1 (0.4)	0	0	0	94 (34.3)	34 (25.0)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0	0	39 (28.7)
Odynophagia	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Oesophageal pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Oesophagitis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Oral discomfort	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Oral disorder	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Oral pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pancreatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia oral	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Plicated tongue	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Proctalgia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Regurgitation	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Salivary gland pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	21 (7.7)	12 (4.4)	1 (0.4)	0	0	0	34 (12.4)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Tongue discomfort	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Tongue disorder	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Tooth loss	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Toothache	7 (2.6)	1 (0.4)	0	0	0	0	8 (2.9)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Vomiting	38 (13.9)	12 (4.4)	1 (0.4)	0	0	0	51 (18.6)	17 (12.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	19 (14.0)
General disorders and administration site conditions	103 (37.6)	70 (25.5)	15 (5.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	192 (70.1)	49 (36.0)	27 (19.9)	5 (3.7)	0	0	0	81 (59.6)
Asthenia	16 (5.8)	6 (2.2)	0	1 (0.4)	0	0	23 (8.4)	5 (3.7)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	9 (6.6)
Axillary pain	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Capillary contracture associated with breast implant	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Chest pain	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Chest discomfort	6 (2.2)	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	12 (4.2)	6 (4.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	7 (5.1)
Chills	8 (2.9)	0	0	0	0	0	8 (2.9)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Cyst	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Disease progression	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Early satiety	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Face oedema	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	70 (25.5)	45 (16.4)	9 (3.3)	0	0	0	124 (45.3)	27 (19.9)	14 (10.3)	2 (1.5)	0	0	0	43 (31.6)
Feeling cold	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gait disturbance	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Generalised oedema	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Generalised oedema	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	18 (6.6)	4 (1.5)	0	0	0	0	22 (8.0)	4 (2.9)	0	0	0	0	0	4 (2.9)
Infusion site extravasation	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site bruising	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Injection site discomfort	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)
Injection site fibrosis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site induration	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site mass	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site pain	18 (6.6)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	22 (8.0)	14 (10.3)	0	0	0	0	0	14 (10.3)
Injection site pruritus	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Injection site rash	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site reaction	8 (2.9)	2 (0.7)	0	0	0	0	10 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
Localised oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	6 (2.2)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0	0	10 (3.6)	5 (3.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	7 (5.1)
Mucosal inflammation	7 (2.6)	2 (0.7)	0	0	0	0	9 (3.3)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (2.2)
Oedema	5 (1.8)	0	0	0	0	0	5 (1.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Oedema peripheral	25 (9.1)	3 (1.1)	0	0	0	0	28 (10.2)	9 (6.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	10 (7.4)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Palbociclib (PD-0332991) Population Post-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)		
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Pain	9 (3.3)	6 (2.2)	1 (0.4)	0	0	0	16 (5.8)	6 (4.4)	7 (5.1)	1 (0.7)	0	0	0
Rhinitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Periphera swelling	6 (2.2)	0	0	0	0	0	6 (2.2)	3 (2.2)	0	0	0	0	0
Pyrexia	28 (10.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	33 (12.0)	2 (1.5)	3 (2.2)	0	0	0	0
Suprapubic pain	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Temperature intolerance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ulcer	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Withdrawal syndrome	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Xerosis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	8 (2.9)	2 (1.5)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Bile duct stone	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cholecystitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Cholelithiasis	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Hepatic cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic failure	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hepatic pain	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
Hepatocellular injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Liver disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	4 (1.5)	4 (1.5)	0	0	0	0	8 (2.9)	3 (2.2)	0	0	0	0	0
Contrast media reaction	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
Sarcoidosis	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	47 (17.2)	62 (29.9)	12 (4.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	144 (52.6)	18 (13.2)	24 (17.6)	5 (3.7)	0	0	0
Abscess	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Angular cheilitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Atypical pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
Bacteremia	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bacterial vulvovaginitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	4 (1.5)	7 (2.6)	0	0	0	0	11 (4.0)	0	2 (1.5)	0	0	0	0
Candida infection	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Catheter site infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
Cellulitis	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0
Cervicitis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Chronic sinusitis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Clostridium difficile infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Conjunctivitis	2 (0.7)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	7 (2.6)	2 (1.5)	0	0	0	0	0
Croup infectious	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cystitis	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
Diverticulitis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Ear infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear infection	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Enteritis infectious	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Escherichia sepsis	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Eye infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye infection	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
Folliculitis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Fungal skin infection	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Gastric infection	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Gastroenteritis	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	6 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Gastroenteritis viral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Gastrointestinal viral infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Genital herpes	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gingival abscess	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Helicobacter gastritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Helicobacter infection	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Helminthic infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatitis C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatitis	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes simplex	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hordeolum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Impetigo	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Infection	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Infectious pleural effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	7 (2.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	10 (3.6)	5 (3.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	6 (4.4)
Kidney infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lip infection	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lung infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphangitis	0	2 (0.7)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal infection	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Nail infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	24 (8.8)	14 (5.1)	0	0	0	0	38 (13.9)	6 (4.4)	5 (3.7)	0	0	0	0	11 (8.1)
Nosebleed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oral herpes	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Oral herpes simplex	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Oral candidiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Osteomyelitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media acute	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paronychia	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	1 (0.4)	6 (2.2)	2 (0.7)	0	0	0	9 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)
Respiratory tract infection viral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	12 (4.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	13 (4.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Sinusitis	2 (0.7)	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	8 (2.9)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (2.2)
Staphylococcal infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tinea cruris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tinea pedis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Tooth abscess	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	6 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
Tracheitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tracheobronchitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	12 (4.4)	17 (6.2)	1 (0.4)	0	0	0	30 (10.9)	4 (2.9)	5 (3.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Urinary tract infection	4 (1.5)	27 (9.9)	0	0	0	0	31 (11.3)	6 (4.4)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0	0	9 (6.6)
Urosepsis	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vaginal infection	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Viral infection	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Viral pharyngitis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Wound infection	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	27 (9.9)	13 (4.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	43 (15.7)	10 (7.4)	9 (6.6)	5 (3.7)	0	0	0	24 (17.6)
Breast injury	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Chest injury	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Compression fracture	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Contusion	14 (5.1)	0	0	0	0	0	14 (5.1)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Corneal abrasion	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Fall	9 (3.3)	5 (1.8)	0	0	0	0	14 (5.1)	6 (4.4)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0	0	11 (8.1)
Femur fracture	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Foot fracture	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.2)
Fracture	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.2)
Gastrointestinal anastomotic leak	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hand fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)
Humerus fracture	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Incision site hypoaesthesia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Joint injury	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Laceration	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb injury	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lower limb fracture	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Muscle injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle rupture	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Muscle strain	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Procedural pain	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Procedural site reaction	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Radiation oesophagitis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Rib fracture	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Road traffic accident	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Sedation complication	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.5)
Skin abrasion	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Spinal fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stab wound	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Thermal burn	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Thoracic vertebral fracture	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Tooth fracture	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Tooth injury	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular access complication	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Wound haemorrhage	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Investigations	25 (9.1)	37 (13.5)	80 (29.2)	10 (3.6)	0	0	152 (55.5)	16 (11.8)	9 (6.6)	6 (4.4)	1 (0.7)	0	0	32 (23.5)
Alanine aminotransferase	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Alanine aminotransferase increased	16 (5.8)	3 (1.1)	5 (1.8)	0	0	0	24 (8.8)	5 (3.7)	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0	0	10 (7.4)
Aspartate aminotransferase	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	17 (6.2)	6 (2.2)	9 (3.3)	0	0	0	32 (11.7)	7 (5.1)	2 (1.5)	4 (2.9)	0	0	0	13 (9.6)
Biopsy skin	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Blood albumin decreased	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Blood albumin increased	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Blood alkaline phosphatase increased	7 (2.6)	4 (1.5)	0	0	0	0	11 (4.0)	3 (2.2)	5 (3.7)	2 (1.5)	0	0	0	10 (7.4)
Blood bilirubin increased	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	3 (2.2)
Blood calcium decreased	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Blood calcium increased	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Blood cholesterol increased	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Blood creatinine increased	10 (3.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	19 (6.9)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Blood culture positive	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)								
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Blood glucose increased	0 (0.4)	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Blood magnesium decreased	5 (1.8)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	5 (1.8)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Blood phosphorus decreased	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Blood potassium decreased	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.7)
Blood pressure increased	2 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.7)
Blood sodium decreased	2 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.7)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Blood urea increased	2 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0	3 (1.1)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Blood uric acid increased	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Cardiac murmur	3 (1.1)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.7)
Computerised tomogram thorax abnormal	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Culture urine positive	0 (0.4)	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	2 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.4)	0	1 (0.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Haematocrit decreased	4 (1.5)	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	5 (1.8)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Haemoglobin decreased	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Heart rate	0 (0.4)	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Hepatic enzyme increased	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Human epidermal growth factor receptor decreased	0 (0.4)	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.7)
Liver function test increased	2 (0.7)	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.7)
Lymphocyte count decreased	4 (1.5)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Neutrophil count decreased	0 (0.4)	0 (0.4)	46 (16.8)	7 (2.6)	0 (0.4)	0	53 (19.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (1.5)
Platelet count increased	22 (8.0)	0 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.4)	0	26 (9.5)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Platelet count decreased	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Physical examination abnormal	3 (1.1)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	3 (1.1)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Red blood cell count decreased	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Troponin increased	0 (0.4)	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Urine output decreased	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.7)
Vital capacity decreased	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.7)
Vitamin B12 decreased	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Vitamin D decreased	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Weight decreased	9 (3.3)	6 (2.2)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	15 (5.5)	2 (1.5)	3 (2.2)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	5 (3.7)
Weight increased	1 (0.4)	3 (1.1)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	4 (1.5)	4 (2.9)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	4 (2.9)
White blood cell count decreased	7 (2.6)	32 (11.7)	39 (14.2)	1 (0.4)	0 (0.4)	0	79 (28.8)	4 (2.9)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	5 (3.7)
White blood cell count increased	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (1.5)
Metabolism and nutrition disorders	49 (17.9)	20 (7.3)	11 (4.0)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	80 (29.2)	14 (10.3)	7 (5.1)	5 (3.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	26 (19.1)
Decreased appetite	29 (10.6)	13 (4.7)	3 (1.1)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	45 (16.4)	9 (6.6)	3 (2.2)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	13 (9.6)
Dehydration	3 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	8 (2.9)	0 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (1.5)
Diabetes mellitus	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Gout	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Hypercalcaemia	3 (1.1)	0 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	4 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (1.5)
Hypercholesterolaemia	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Hyperglycaemia	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	6 (2.2)	4 (2.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	5 (3.7)
Hyperkalaemia	0 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	4 (2.9)
Hypernatraemia	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Hypernatraemia	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Hypoalbuminaemia	3 (1.1)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.7)	3 (2.2)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	4 (2.9)
Hypocalcaemia	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	9 (3.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	2 (1.5)
Hypoglycaemia	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	0
Hypokalaemia	9 (3.3)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	9 (3.3)	3 (2.2)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0 (0.4)	0	3 (2.2)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Hypomagnesaemia	7 (2.6)	1 (0.4)	0	0	0	0	8 (2.9)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (2.2)
Hyponatremia	4 (1.5)	0	3 (1.1)	0	0	0	7 (2.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.5)
Hypophagia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypophosphataemia	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Increased appetite	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Malnutrition	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Underweight	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vitamin B12 deficiency	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Vitamin D deficiency	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	88 (32.1)	64 (23.4)	11 (4.0)	0	0	0	163 (59.5)	44 (32.4)	29 (21.3)	7 (5.1)	1 (0.7)	0	0	81 (59.6)
Arthralgia	30 (10.9)	18 (6.6)	3 (1.1)	0	0	0	51 (18.6)	21 (15.4)	7 (5.1)	1 (0.7)	0	0	0	29 (21.3)
Arthritis	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Arthropathy	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Back pain	25 (9.1)	17 (6.2)	4 (1.5)	0	0	0	46 (16.8)	16 (11.8)	7 (5.1)	1 (0.7)	0	0	0	24 (17.6)
Bone pain	11 (4.0)	4 (1.5)	3 (1.1)	0	0	0	18 (6.6)	2 (1.5)	3 (2.2)	2 (1.5)	0	0	0	7 (5.1)
Bursitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Flank pain	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	0	4 (2.9)
Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Groin pain	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.2)
Joint pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Joint range of motion decreased	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Joint stiffness	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Joint swelling	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Lymphositis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Mobility decreased	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Muscle spasms	26 (9.5)	5 (1.8)	0	0	0	0	31 (11.3)	8 (5.9)	1 (0.7)	0	0	0	0	9 (6.6)
Muscle tightness	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Muscle twitching	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Muscular weakness	6 (2.2)	3 (1.1)	0	0	0	0	9 (3.3)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	4 (2.9)
Musculoskeletal chest pain	13 (4.7)	5 (1.8)	0	0	0	0	18 (6.6)	7 (5.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	12 (8.8)
Musculoskeletal discomfort	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Musculoskeletal disorder	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Musculoskeletal pain	23 (8.4)	11 (4.0)	1 (0.4)	0	0	0	35 (12.8)	11 (8.1)	2 (1.5)	0	0	0	0	13 (9.6)
Musculoskeletal stiffness	9 (3.3)	4 (1.5)	0	0	0	0	13 (4.8)	11 (8.1)	2 (1.5)	0	0	0	0	13 (9.6)
Myalgia	24 (8.8)	4 (1.5)	0	0	0	0	28 (10.2)	11 (8.1)	2 (1.5)	0	0	0	0	13 (9.6)
Neck mass	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0	4 (2.9)
Neck pain	10 (3.6)	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	16 (5.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	0	4 (2.9)
Osteonecrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Osteonecrosis of jaw	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Osteoporosis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Pain in extremity	34 (12.4)	16 (5.8)	0	0	0	0	50 (18.2)	13 (9.6)	6 (4.4)	2 (1.5)	0	0	0	21 (15.4)
Pain in jaw	9 (3.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	10 (3.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Pathological fracture	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	3 (2.2)
Plantar fasciitis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pubic pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Rheumatic disorder	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Spinal pain	4 (1.5)	5 (1.8)	0	0	0	0	9 (3.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Tendon pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Trismus	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (1.5)	0	3 (1.1)	0	0	0	7 (2.6)	1 (0.7)	0	3 (2.2)	0	1 (0.7)	0	5 (3.7)
Adenocarcinoma gastric	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied. Percentages are calculated in reference to N. Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Palbociclib (PD-0332991) Population Post-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)				
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	
Benign neoplasm	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Bone neoplasm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Breast cancer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Endometrial cancer	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumour pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	0
Tumour ulceration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uterine leiomyoma	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	96 (35.0)	27 (9.9)	10 (3.6)	0	0	0	133 (48.5)	43 (31.6)	11 (8.1)	1 (0.7)	0	0	0	56 (41.2)	0
Ageusia	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Anosmia	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
Anosmia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Aphasia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Aphasia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Balance disorder	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
Burning sensation	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Carotid artery stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral haemorrhage	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cerebrovascular accident	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0
Cognitive disorder	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cranial nerve palsies multiple	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Disturbance in attention	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Dizziness	39 (14.2)	6 (2.2)	1 (0.4)	0	0	0	46 (16.8)	12 (8.8)	0	0	0	0	0	12 (8.8)	0
Drug withdrawal convulsions	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Dysarthria	19 (6.9)	2 (0.7)	0	0	0	0	21 (7.7)	5 (3.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	5 (3.7)	0
Dysgeusia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Eyestrabismus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye atropia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Facial paresis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Head discomfort	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Headache	61 (22.3)	14 (5.1)	2 (0.7)	0	0	0	77 (28.1)	22 (16.2)	5 (3.7)	0	0	0	0	27 (19.9)	0
Hypoesthesia	10 (3.6)	1 (0.4)	0	0	0	0	11 (4.0)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
Illud nerve disorder	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Intracostal neuralgia	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic stroke	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lethargy	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	3 (2.2)	0
Memory impairment	5 (1.8)	0	0	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
Migraine	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.2)	0
Nerve compression	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Neuralgia	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)	0
Neuropathy peripheral	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	5 (3.7)	0
Paresthesia	13 (4.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	16 (5.8)	5 (3.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Paresis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parosmia	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0
Peripheral sensory neuropathy	5 (1.8)	0	0	0	0	0	5 (1.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Polyneuropathy	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Presyncope	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Sciatica	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)	0
Seizure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sinus headache	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)	0
Somnolence	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Speech disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Syncope	0	0	3 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Vocal cord paralysis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Product issues	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Device occlusion	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	40 (14.6)	20 (7.3)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	64 (23.4)	14 (10.3)	12 (8.8)	2 (1.5)	0	0	0	28 (20.6)
Affect lability	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Agitation	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Anxiety	6 (2.2)	7 (2.6)	0	0	0	0	13 (4.7)	4 (2.9)	5 (3.7)	0	0	0	0	9 (6.6)
Anxiety disorder	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Confusional state	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Delirium	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Depressed mood	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Depression	12 (4.4)	10 (3.6)	2 (0.7)	0	0	0	24 (8.8)	2 (1.5)	5 (3.7)	1 (0.7)	0	0	0	8 (5.9)
Emotional disorder	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Genito-pelvic pain/penetration disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Insomnia	26 (9.5)	5 (1.8)	0	0	0	0	31 (11.3)	9 (6.6)	4 (2.9)	0	0	0	0	13 (9.6)
Intentional self-injury	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Irritability	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Libido decreased	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Mental status changes	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Mood altered	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Mood swings	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Nestlessness	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Stress	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Suicide attempt	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	20 (7.3)	9 (3.3)	1 (0.4)	0	0	0	30 (10.9)	7 (5.1)	4 (2.9)	0	0	0	0	7 (5.1)
Acute kidney injury	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Azotemia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Bladder pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Chromaturia	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Chronic kidney disease	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Cystitis noninfective	7 (2.6)	0	0	0	0	0	7 (2.6)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Dysuria	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	3 (1.1)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Hydronephrosis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Incontinence	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Micturition urgency	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Nocturia	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Pollakiuria	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Renal failure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Stress urinary incontinence	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Tubulointerstitial nephritis	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Urinary incontinence	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Urinary retention	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Urine abnormality	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Urine odour abnormal	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Reproductive system and breast disorders	12 (4.4)	6 (2.2)	1 (0.4)	0	0	0	19 (6.9)	7 (5.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	9 (6.6)
Amenorrhoea	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Breast inflammation	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Breast mass	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Breast oedema	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Breast pain	2 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	0	5 (1.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cervical polyp	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Dyspareunia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Genital discomfort	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Genital haemorrhage	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Nipple pain	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Pelvic pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Vaginal discharge	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Vaginal haemorrhage	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal discomfort	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal dryness	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Vulvovaginal inflammation	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	83 (30.3)	42 (15.3)	9 (3.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	136 (49.6)	23 (16.9)	15 (11.0)	4 (2.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	44 (32.4)
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchial hyperreactivity	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Bronchial obstruction	0	3 (1.1)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Bronchospasm	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cough	45 (16.4)	16 (5.8)	1 (0.4)	0	0	0	62 (22.6)	9 (6.6)	9 (6.6)	1 (0.7)	0	0	0	18 (13.2)
Dry throat	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea exertional	21 (7.7)	13 (4.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	42 (15.3)	3 (2.2)	3 (2.2)	0	0	0	0	3 (2.2)
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hiccups	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoxia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoxia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Laryngeal haemorrhage	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Laryngeal inflammation	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Laryngeal pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lung infiltration	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	8 (2.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	9 (3.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Nasal discomfort	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Nasal dryness	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Nasal inflammation	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	34 (12.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	37 (13.5)	9 (6.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	10 (7.4)
Oropharyngeal spasm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngeal erythema	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngeal oedema	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	2 (0.7)	6 (2.2)	2 (0.7)	0	0	0	10 (3.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	4 (2.9)
Pleurisy	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pleuritic pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Productive cough	7 (2.6)	1 (0.4)	0	0	0	0	8 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary congestion	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary hypertension	0	0	3 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Rales	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory disorder	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Respiratory tract congestion	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Rhinitis allergic	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	106 (38.7)	20 (7.3)	3 (1.1)	0	0	0	129 (47.1)	31 (22.8)	4 (2.9)	0	0	0	0	35 (25.7)
Rhinorrhoea	5 (1.8)	0	0	0	0	0	5 (1.8)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Sinus congestion	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	4 (1.5)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Sinus disorder	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Sinus pain	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Sneezing	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Wheezing	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Acne	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Alopecia	50 (18.2)	4 (1.5)	0	0	0	0	54 (19.7)	9 (6.6)	0	0	0	0	0	9 (6.6)
Blister	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Cold sweat	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Decubitus ulcer	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Dermal cyst	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Dermatitis acneiform	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Dry skin	20 (7.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	21 (7.7)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Eczyema	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Erythema	6 (2.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	7 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Hair colour changes	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Hyperhidrosis	7 (2.6)	3 (1.1)	0	0	0	0	10 (3.7)	9 (6.6)	0	0	0	0	0	9 (6.6)
Hyperkeratosis	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Inflaming nail	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Itching	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Itching scalp	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lipodystrophy	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Madarosis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Nail ridging	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Night sweats	6 (2.2)	2 (0.7)	0	0	0	0	8 (2.9)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)
Onychalgia	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Onychoclasis	5 (1.8)	0	0	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
Onycholysis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Onychomadesis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pain of skin	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Perioral dermatitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	20 (7.3)	3 (1.1)	0	0	0	0	23 (8.4)	9 (6.6)	2 (1.5)	0	0	0	0	11 (8.1)
Purpura	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Rash	29 (10.6)	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0	0	34 (12.4)	7 (5.1)	0	0	0	0	0	7 (5.1)
Rash erythematous	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Rash macular	8 (2.9)	0	0	0	0	0	8 (2.9)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Rash maculo-papular	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Rash papular	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Skin fissures	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Skin haemorrhage	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hypertrophy	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Skin induration	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PZ.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Skin irritation	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin lesion	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Skin mass	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Skin odour abnormal	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Swelling face	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Urticaria	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Surgical and medical procedures	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Skin lesion removal	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Vascular disorders	44 (16.1)	25 (9.1)	9 (3.3)	0	0	0	78 (28.5)	25 (18.4)	6 (4.4)	2 (1.5)	0	0	0	33 (24.3)
Aortitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Embolism	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Flushing	3 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.5)
Haematoma	4 (1.5)	0	0	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Hot flush	37 (13.5)	7 (2.6)	0	0	0	0	44 (16.1)	22 (16.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	24 (17.6)
Hypertension	0	14 (5.1)	8 (2.9)	0	0	0	22 (8.0)	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	0	5 (3.7)
Hypertensive crisis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Hypotension	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
Infarction	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoedema	6 (2.2)	2 (0.7)	0	0	0	0	8 (2.9)	3 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Orthostatic hypotension	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pelvic venous thrombosis	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Peripheral coldness	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Peripheral venous disease	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Varicose vein	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)				
Any AE	1 (0.4)	10 (3.6)	34 (12.4)	6 (2.2)	6 (2.2)	0	5 (3.7)	16 (11.8)	2 (1.5)	3 (2.2)	0	26 (19.1)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	0	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiovascular insufficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pericarditis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperthyroidism	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cataract	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	3 (1.1)	5 (1.8)	0	0	0	0	3 (2.2)	0	0	0	3 (2.2)	0	0
Abdominal pain	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ascites	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	0	0
Drohn's disease	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Diarrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Duodenal ulcer	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastric polyps	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastroesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia obstructive	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intestinal obstruction	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Vomiting	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
General disorders and administration site conditions	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
Asthenia	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disease progression	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
General physical health deterioration	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Injection site fibrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Pain	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fyrexia	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
Bile duct stone	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholecystitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic failure	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	0	1 (0.4)	9 (3.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.7)	4 (2.9)	0	0	0	5 (3.7)	0	0
Appendicitis	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)						Placebo + Fulvestrant (N=136)					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
Atypical pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Bacteremia	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Escherichia sepsis	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Hepatitis C	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Infectious pleural effusion	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Influenza	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenic sepsis	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Otitis media acute	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Urosepsis	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Viral infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
Fracture	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Lower limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Seizure complication	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Investigations	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Troponin increased	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Dehydration	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	3 (1.1)	0	0	3 (2.2)	1 (0.7)	0	4 (2.9)
Back pain	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Muscular weakness	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Osteonecrosis of jaw	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Pain in extremity	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pathological fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (1.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Adenocarcinoma gastric	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
Breast cancer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Endometrial cancer	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	1 (0.4)	4 (1.5)	0	0	5 (1.8)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (2.2)
Carotid artery stenosis	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IP2_3001.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)						Placebo + Fulvestrant (N=136)						Total n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)			
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cerebrovascular accident	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug withdrawal convulsions	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Migraine	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Somnolence	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Transient ischaemic attack	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Product issues	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Device occlusion	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Depression	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suicide attempt	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Breast mass	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.4)	6 (2.2)	1 (0.4)	0	8 (2.9)	0	2 (1.5)	4 (2.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	7 (5.1)
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (2.2)
Pulmonary embolism	0	0	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.P2.3001.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Any AE	2 (0.7)	3 (1.1)	10 (3.6)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	19 (6.9)	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (2.9)	0	1 (0.7)	0	9 (6.6)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Anaemia	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.5)
Ascites	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.5)
Nausea	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Disease progression	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Liver disorder	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Sarcoidosis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Infections and infestations	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Lower limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Bone pain	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Adenocarcinoma gastric	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Endometrial cancer	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Carotid artery stenosis	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Vocal cord paralysis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suicide attempt	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Breast mass	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_IPZ_3001.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)						Placebo + Fulvestrant (N=136)						
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Dyspnoea	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PZ.3001.4
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Fulvestrant by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)						Placebo + Fulvestrant (N=136)						Total n (%)	
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)		Missing n (%)
Any AE	1 (0.4)	3 (1.1)	7 (2.6)	0	2 (0.7)	0	13 (4.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (2.9)	0	1 (0.7)	0	8 (5.9)
Endocrine disorders	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Ascites	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Nausea	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Disease progression	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Liver disorder	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Sarcoidosis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Infections and infestations	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Lower limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Bone pain	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Adenocarcinoma gastric	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Endometrial cancer	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Vocal cord paralysis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Breast mass	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Dyspnoea	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PZ.3001.5
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

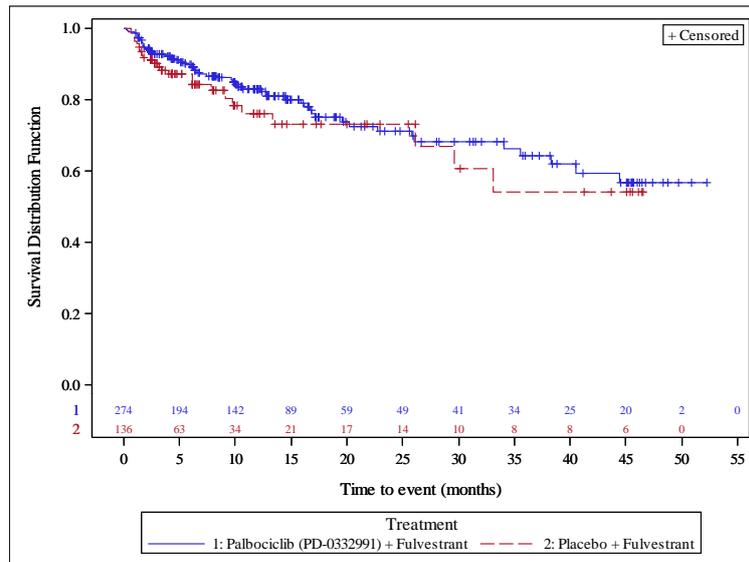
	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=274)					Placebo + Fulvestrant (N=136)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Any AE	1 (0.4)	3 (1.1)	7 (2.6)	0	2 (0.7)	0	13 (4.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (2.9)	0	1 (0.7)	0	8 (5.9)
Endocrine disorders	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Ascites	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Nausea	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Disease progression	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
Liver disorder	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Sarcoidosis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Infections and infestations	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Lower limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Bone pain	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Adenocarcinoma gastric	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Endometrial cancer	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.7)
Vocal cord paralysis	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Breast mass	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Figure 1023.P2.3002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
 As Treated Population

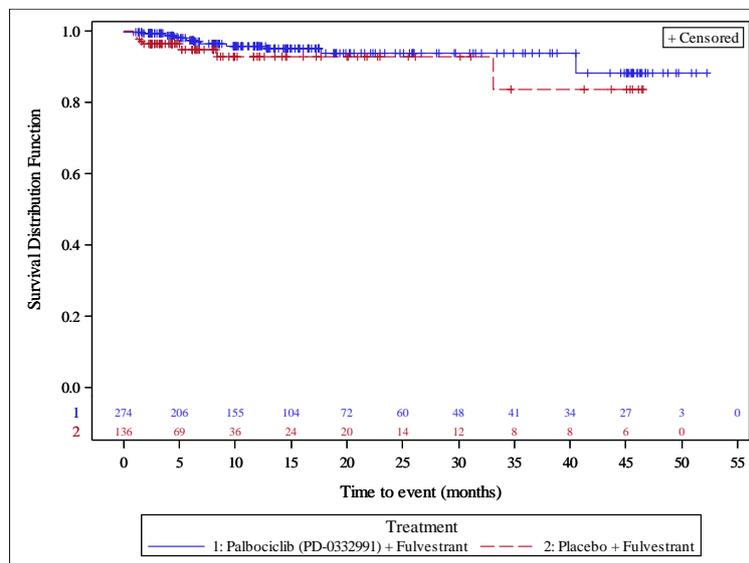
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3002.5
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant
 As Treated Population

Version: Final

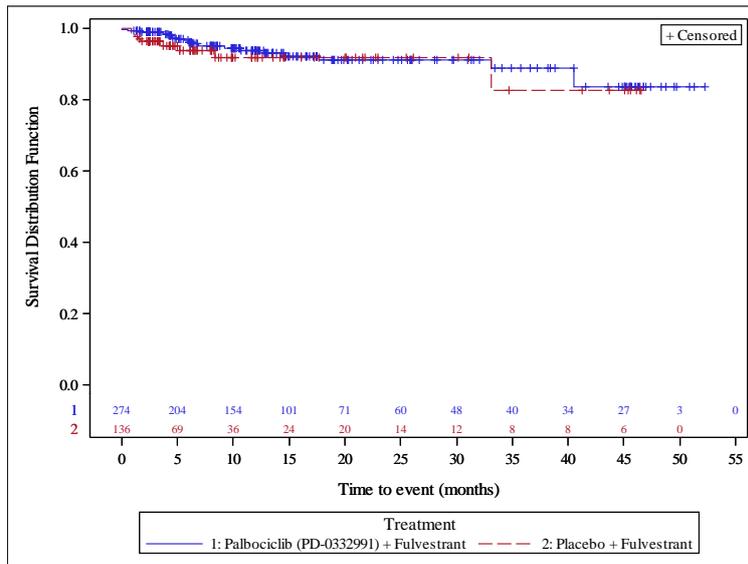


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

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

Figure 1023.P2.3002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo
 As Treated Population

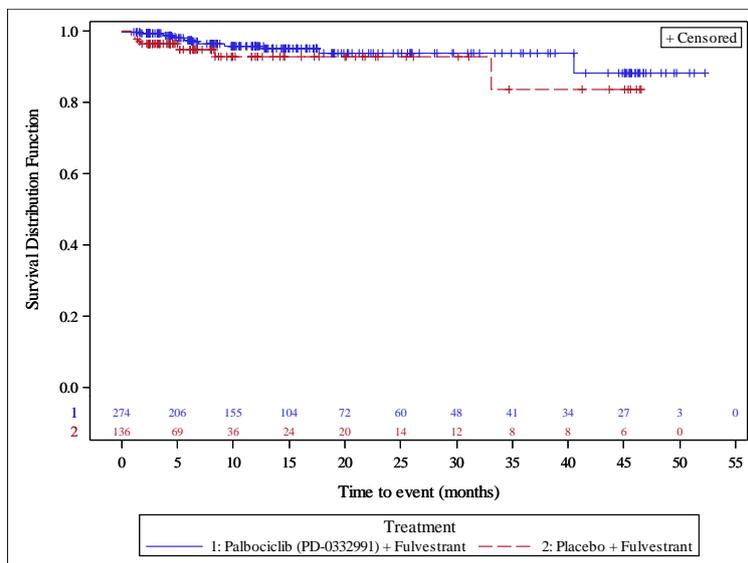
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3002.4
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Fulvestrant
 As Treated Population

Version: Final

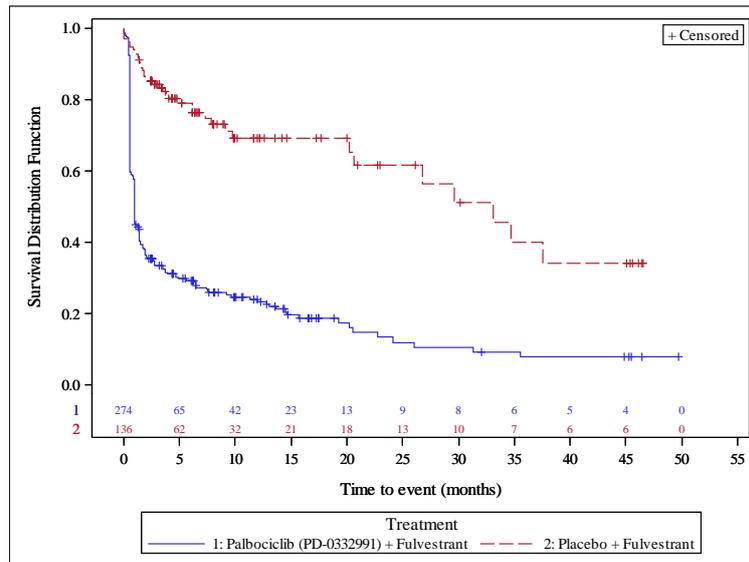


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

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

Figure 1023.P2.3002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3)
 As Treated Population

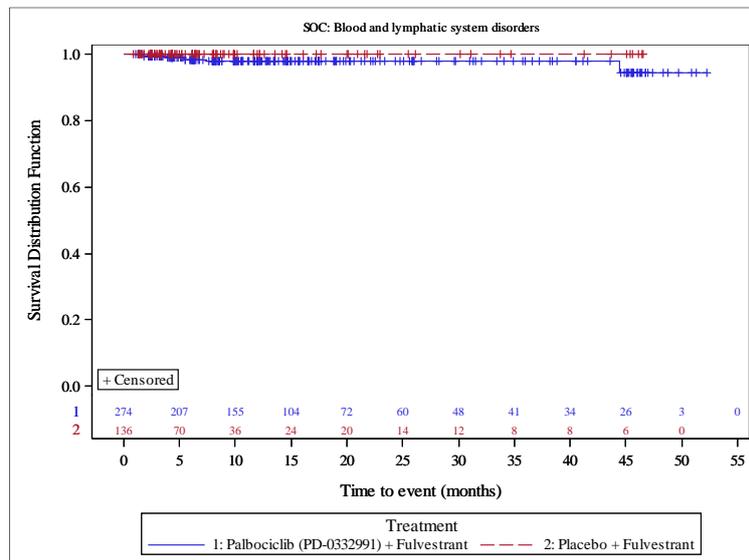
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

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

Figure 1023.P2.3003.2

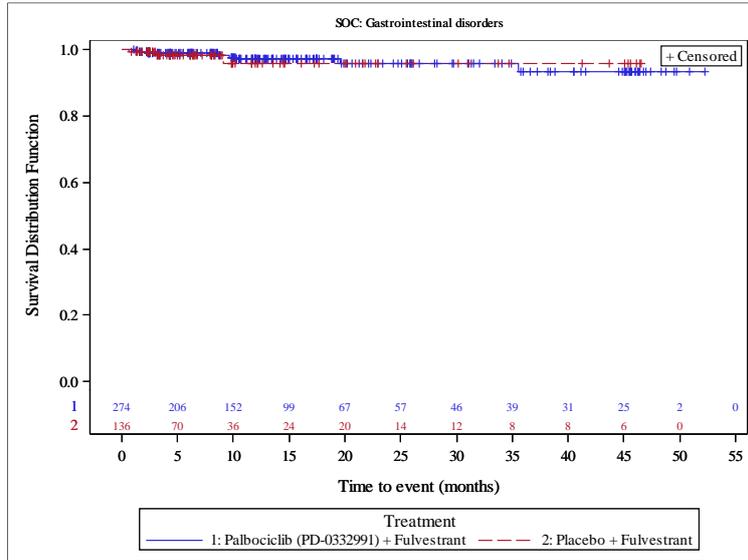
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.2

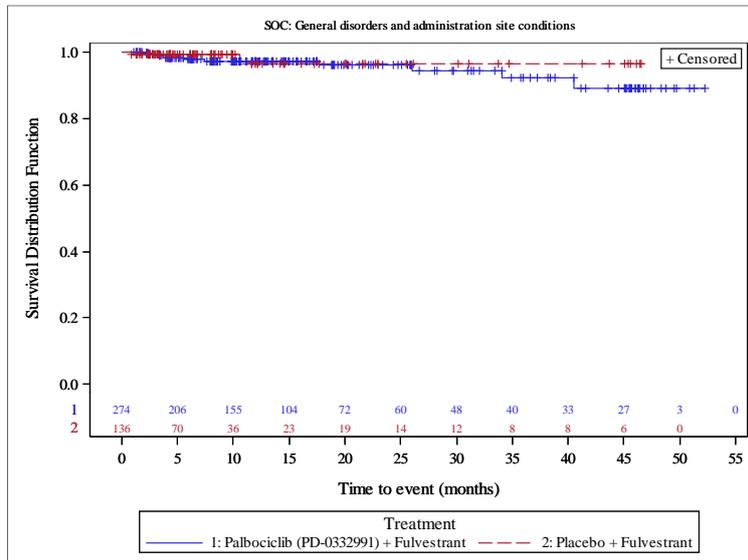
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.2

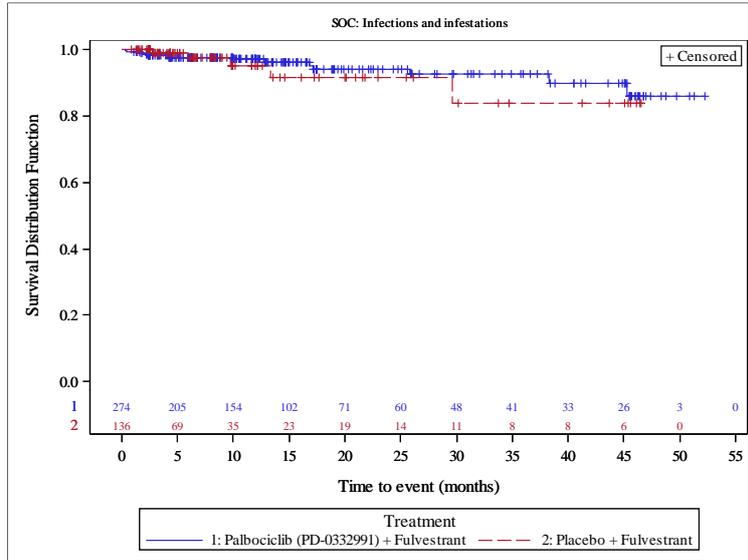
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.2

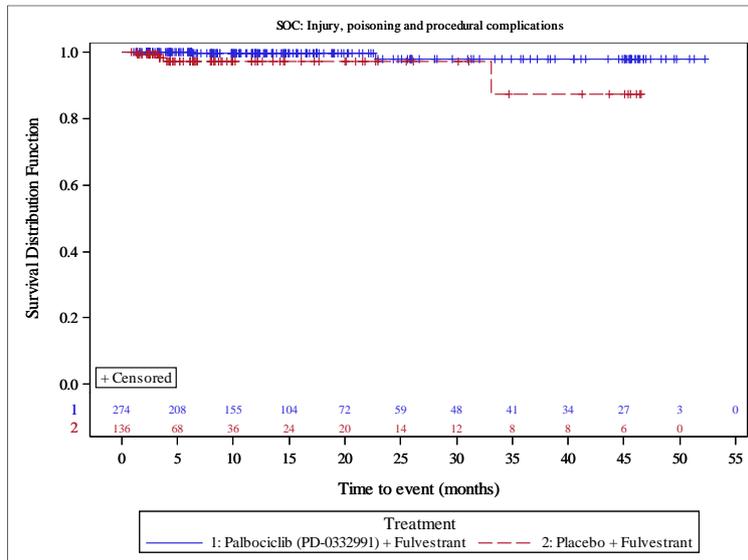
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

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

Figure 1023.P2.3003.2

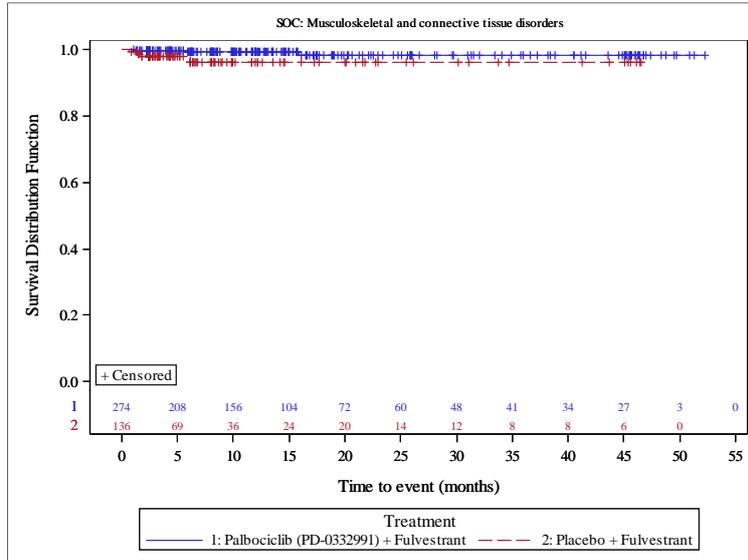
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.2

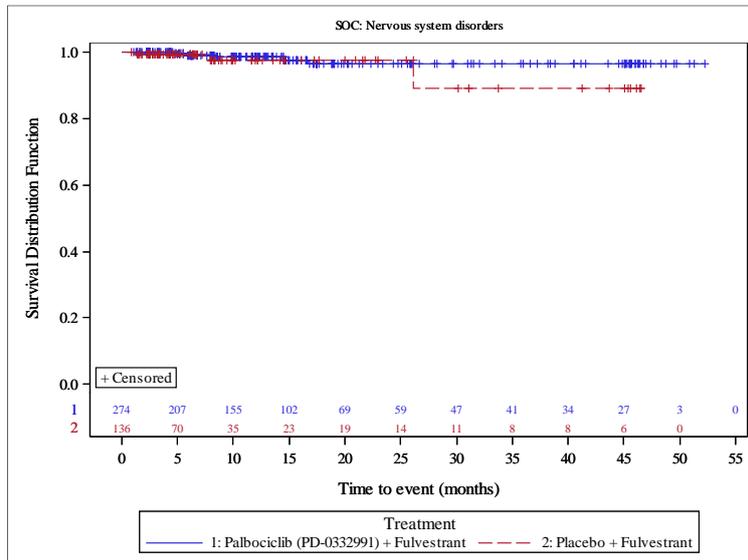
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

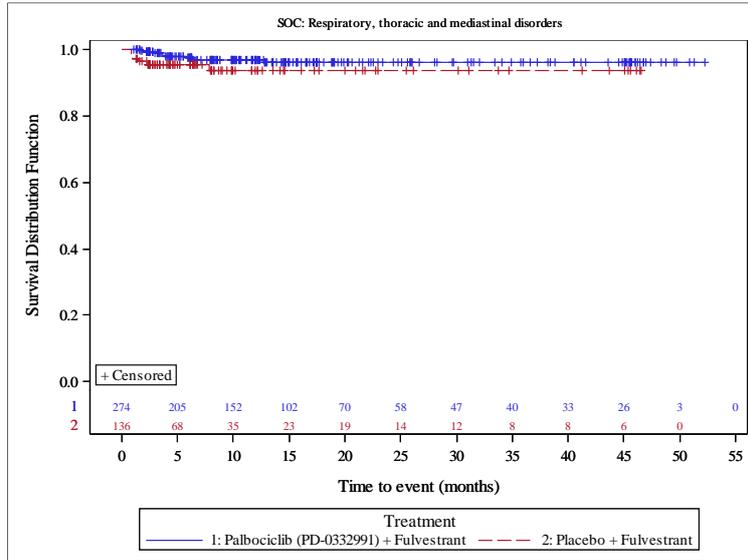
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

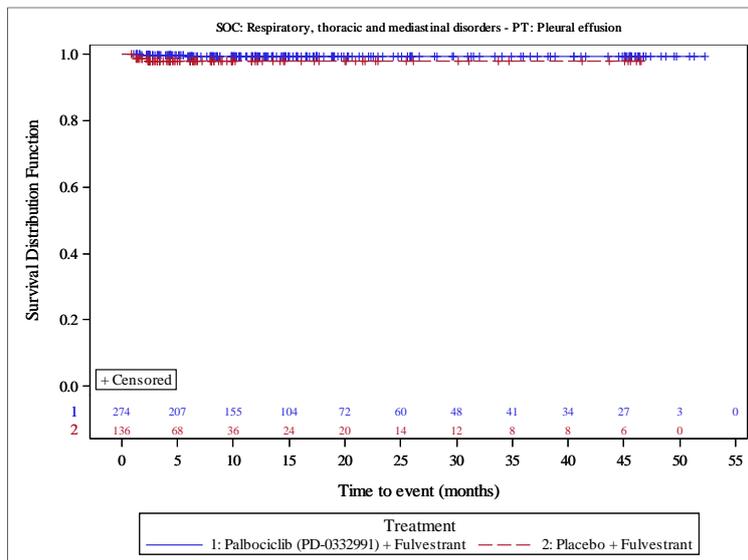
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

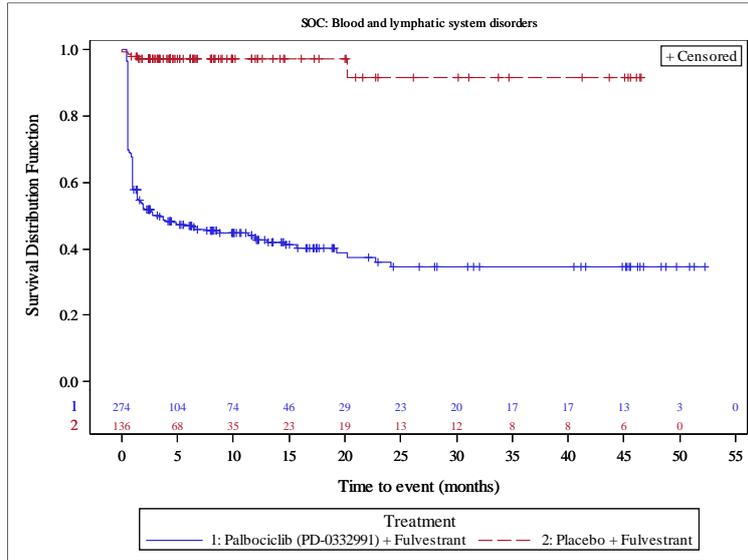
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

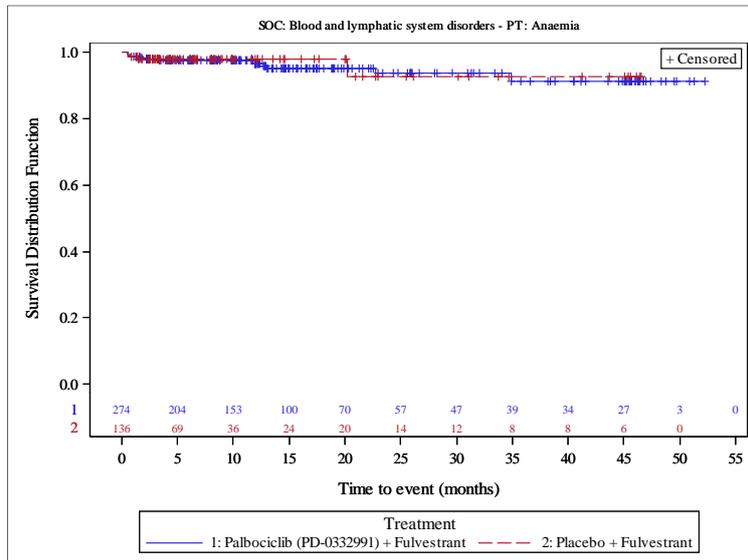
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

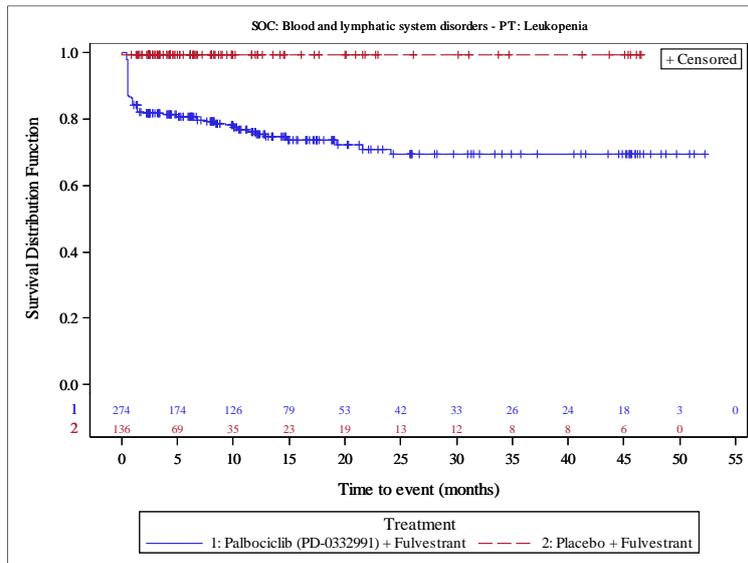
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

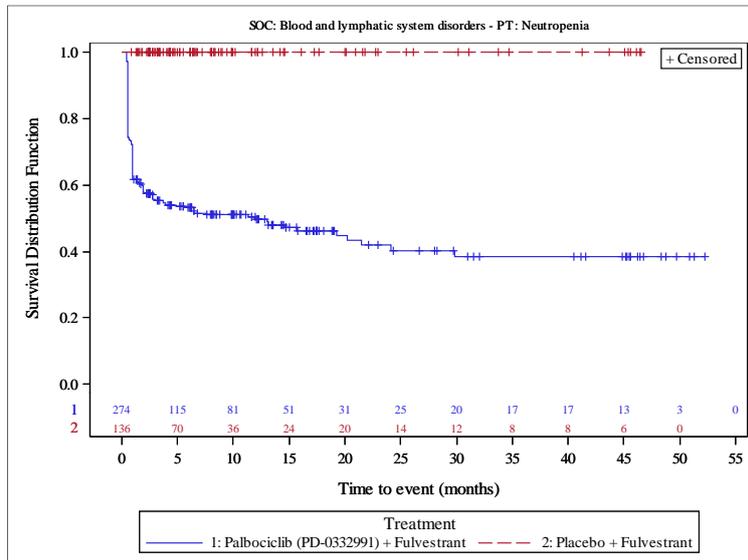
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

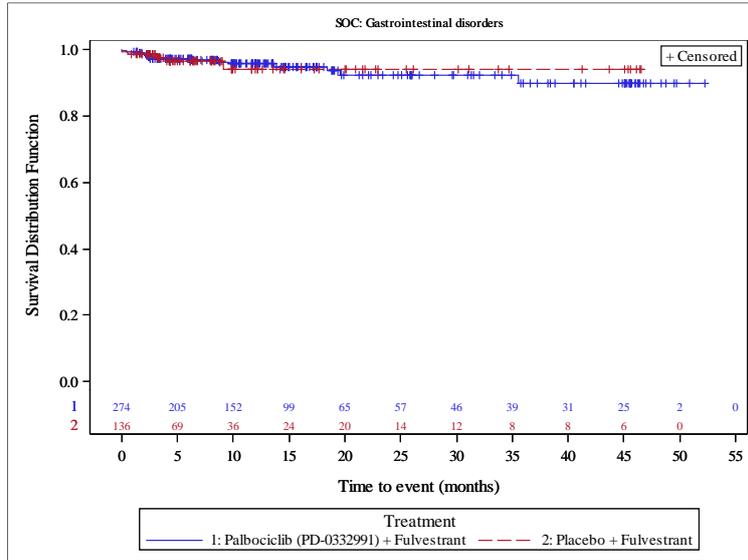
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

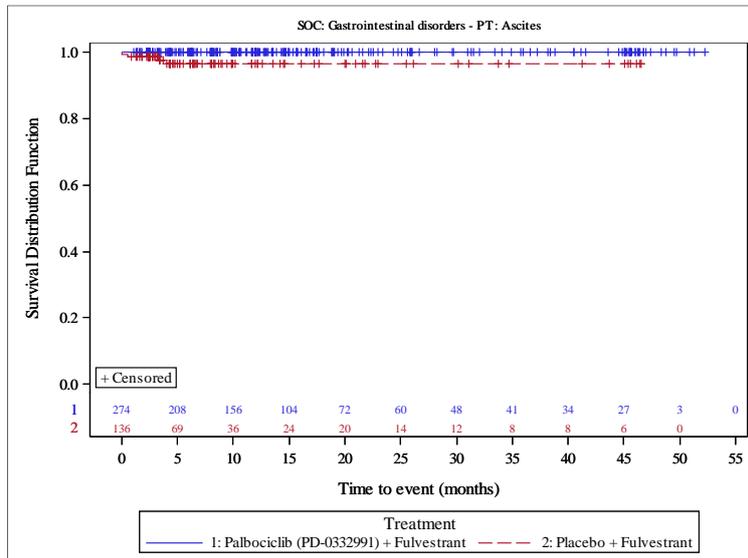
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

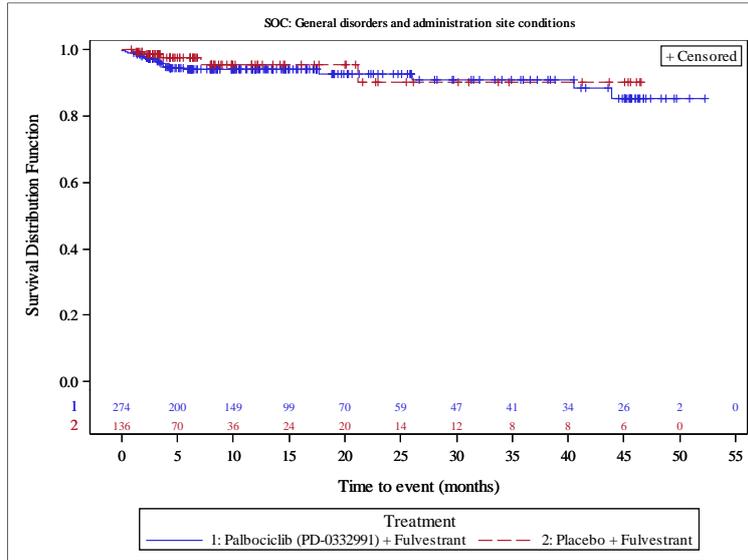
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

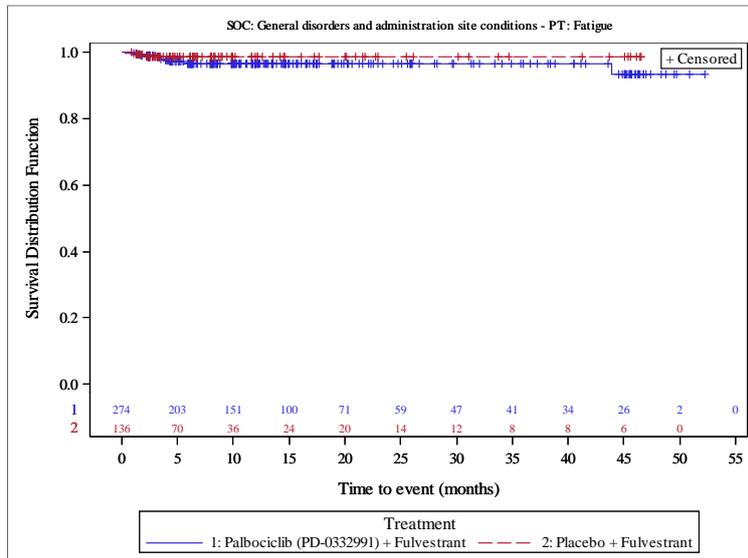
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

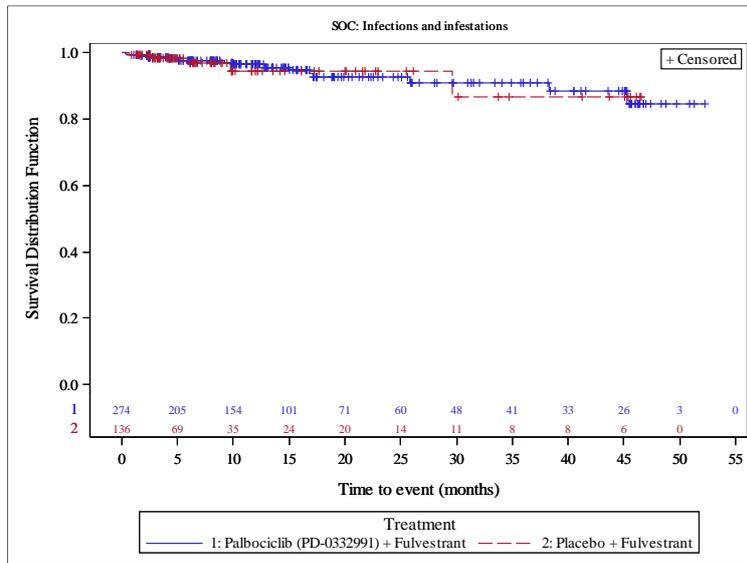
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

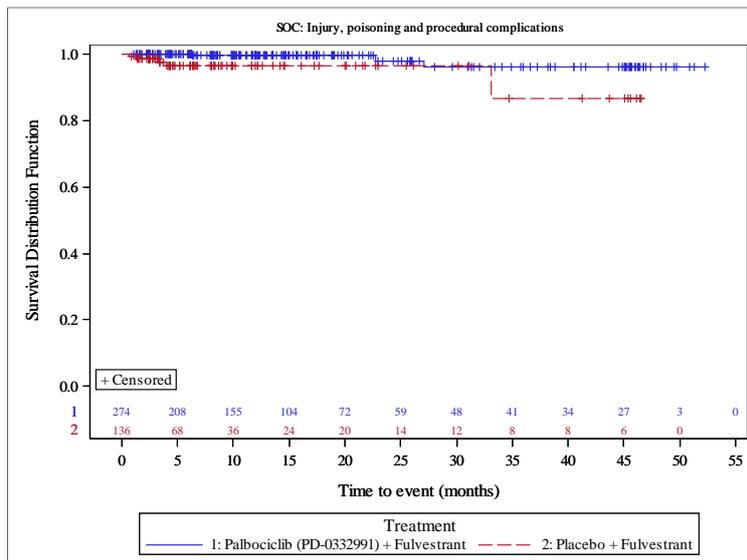
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

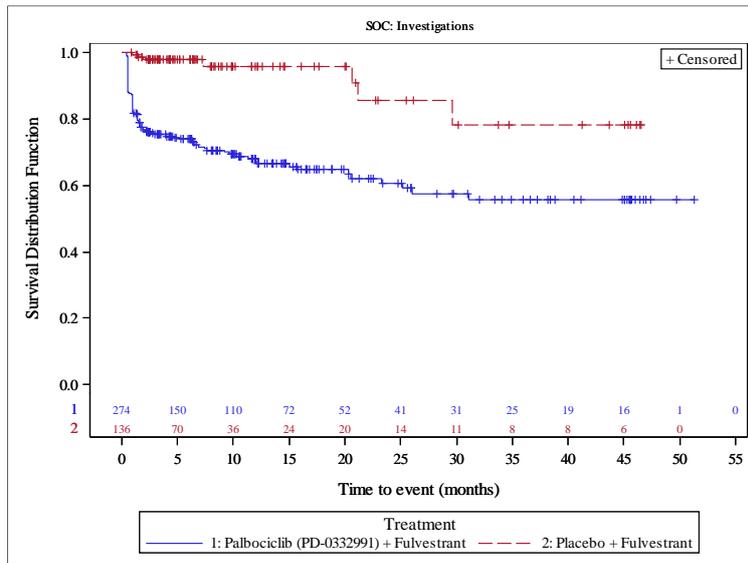
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

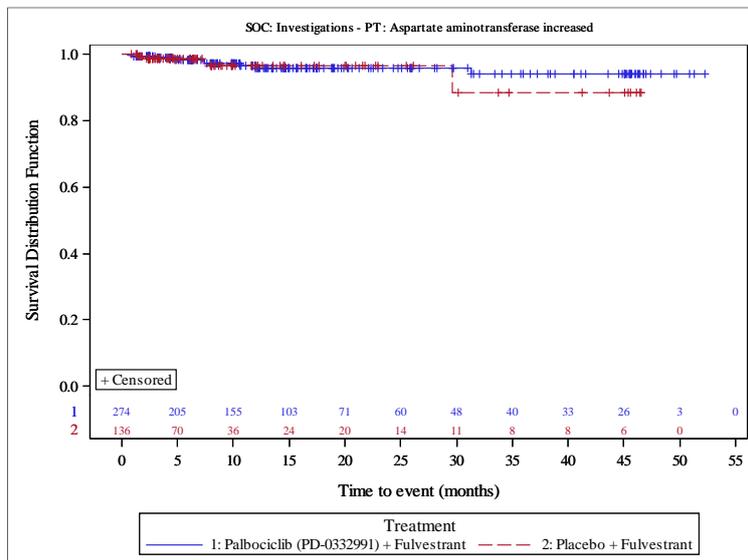
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

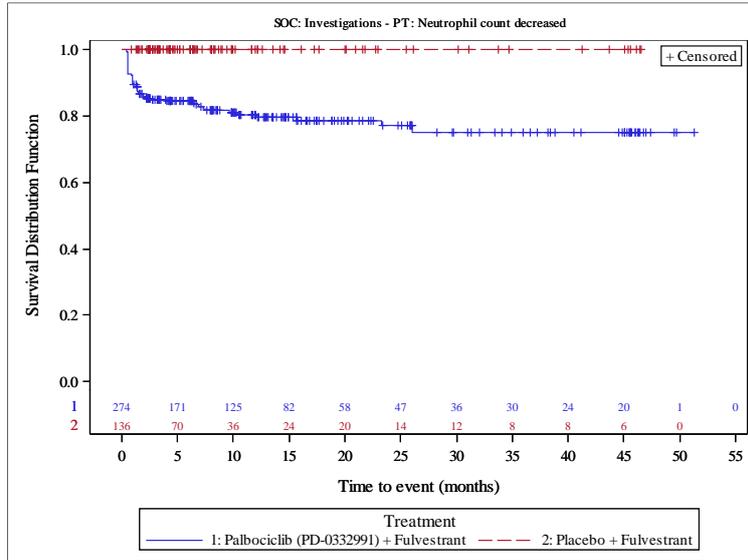
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

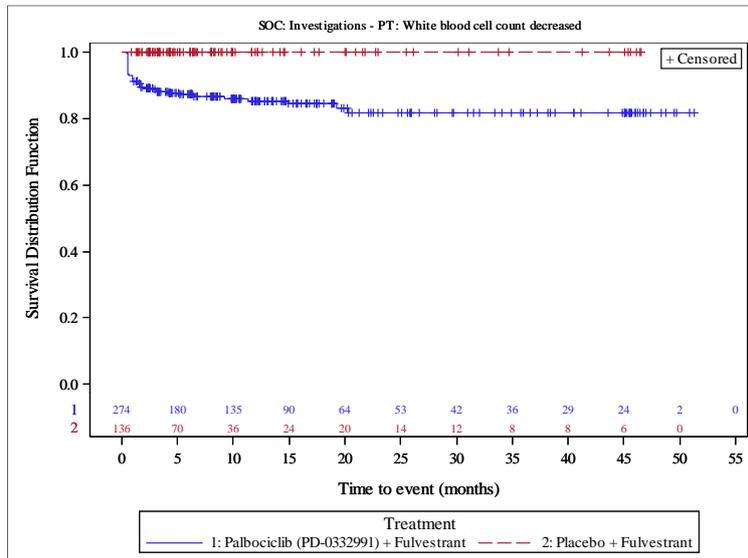
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

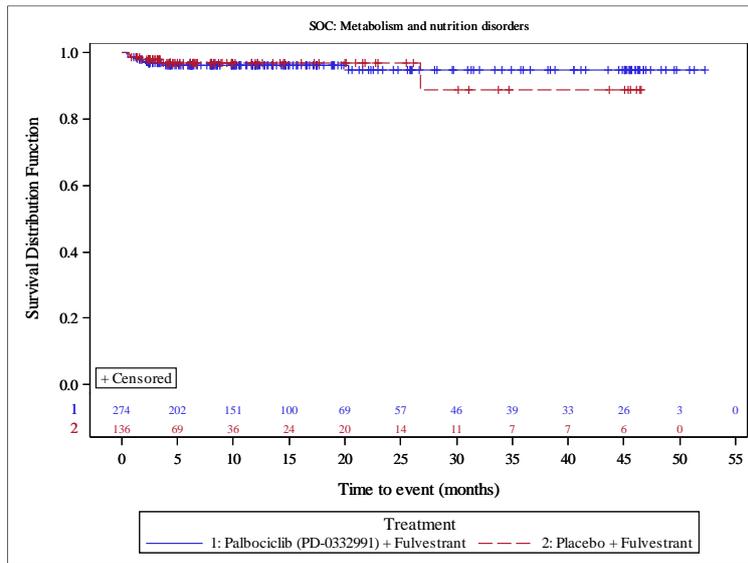
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

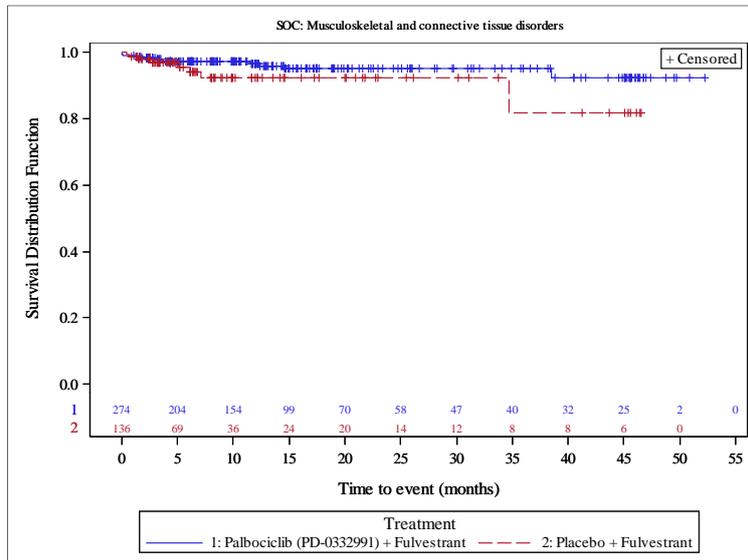
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

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

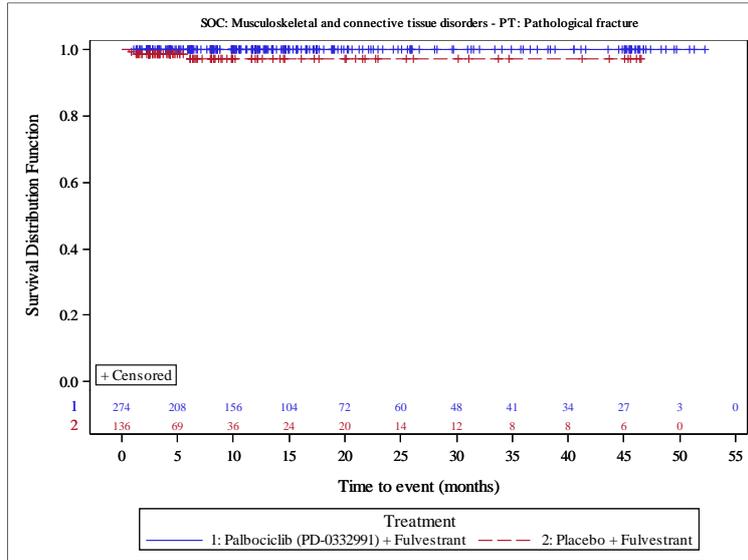
Figure 1023.P2.3003.3

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

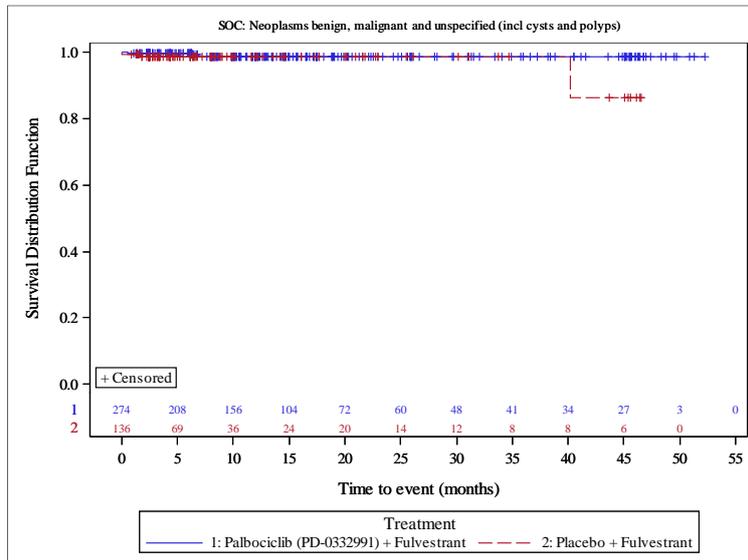
Figure 1023.P2.3003.3

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

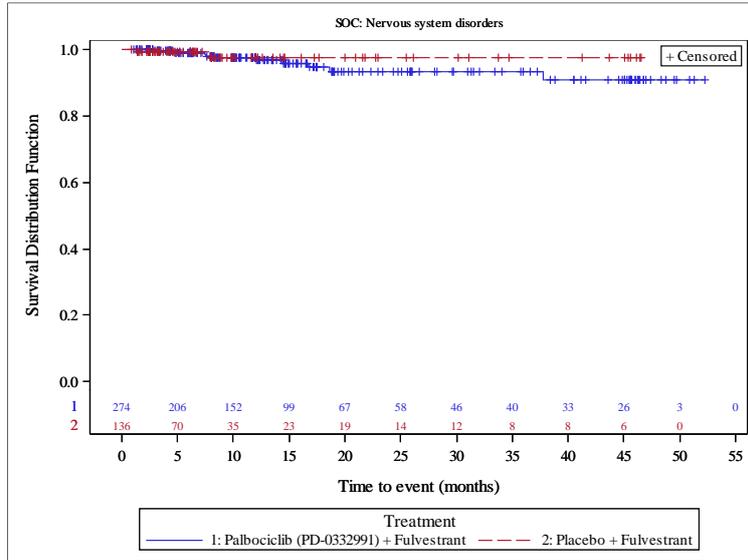
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

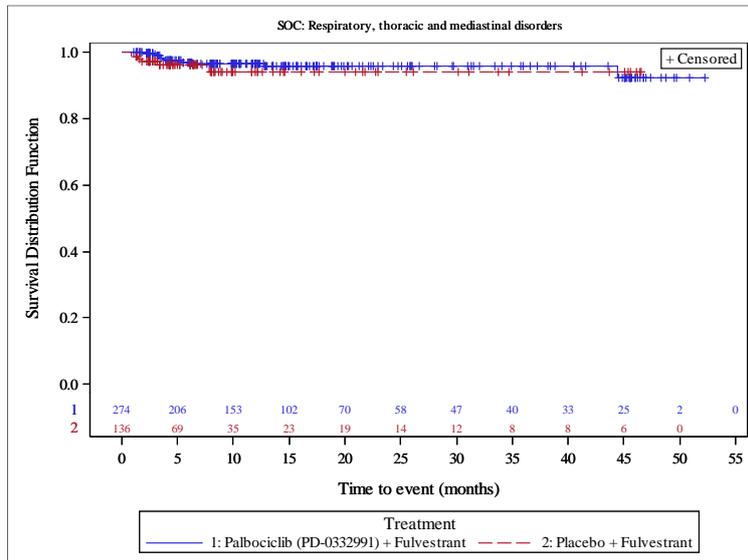
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

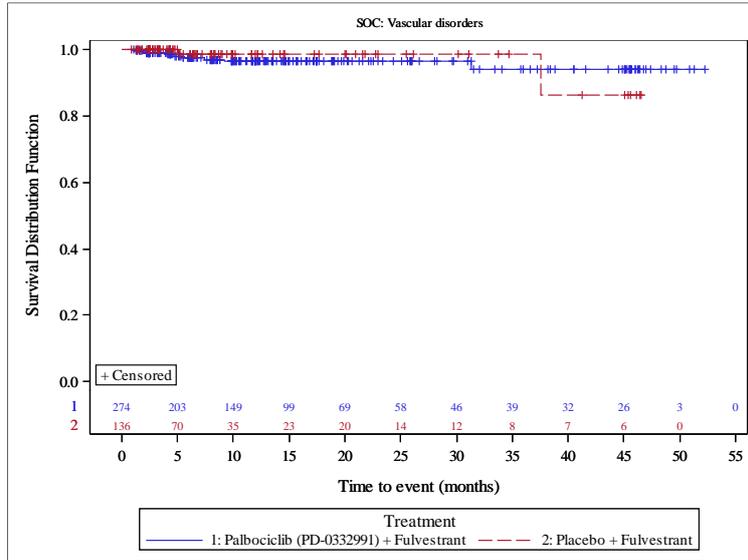
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.3

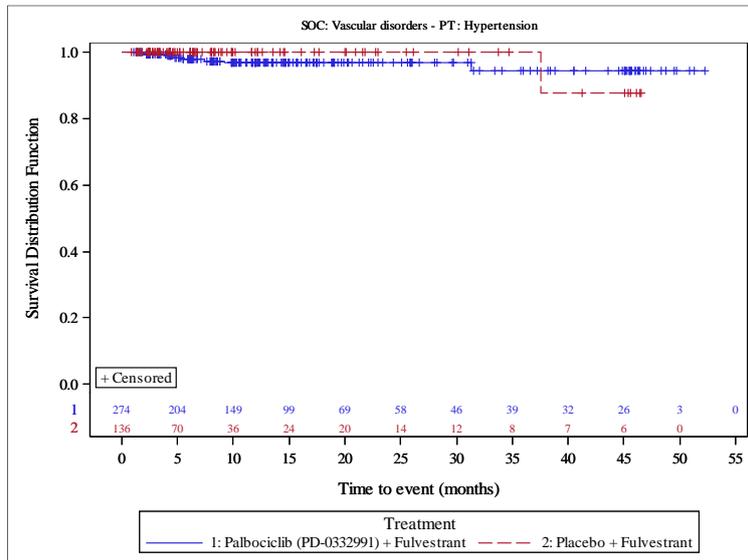
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

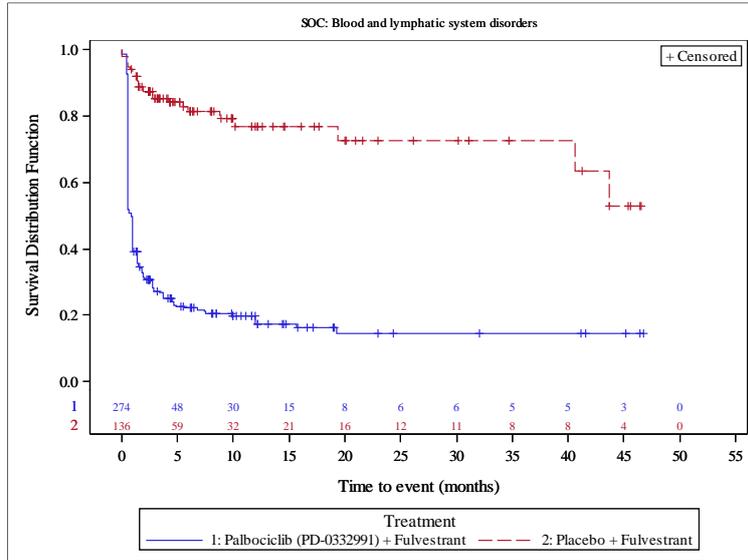
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

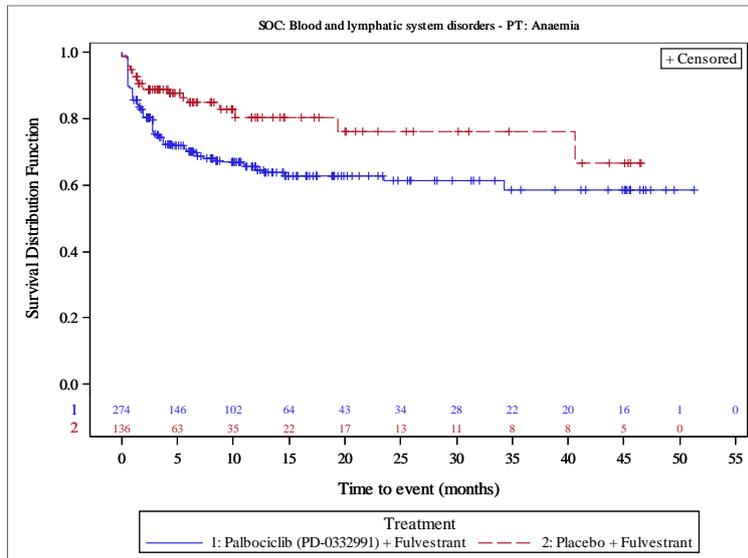
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

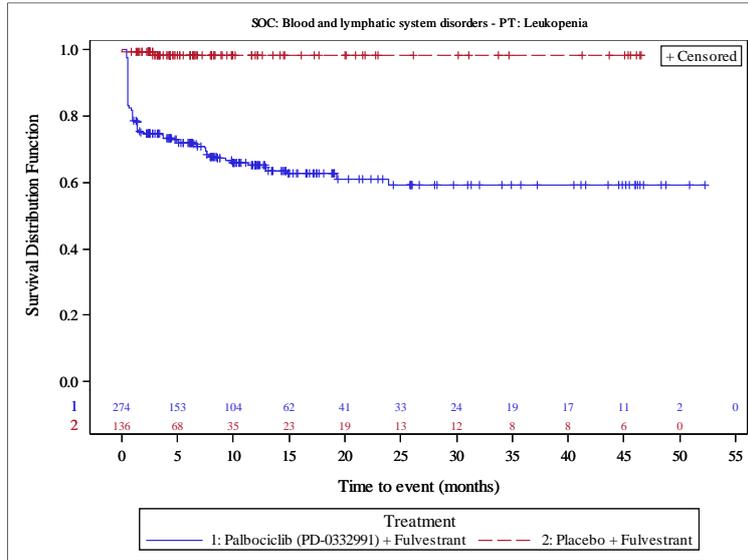
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

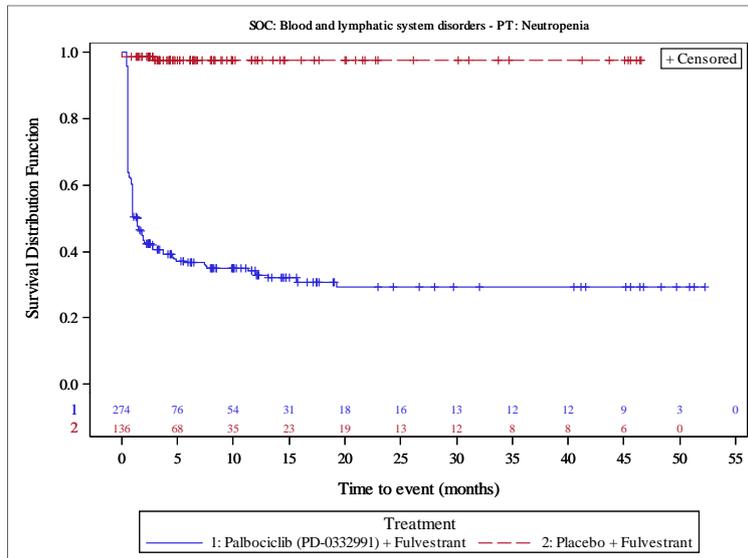
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

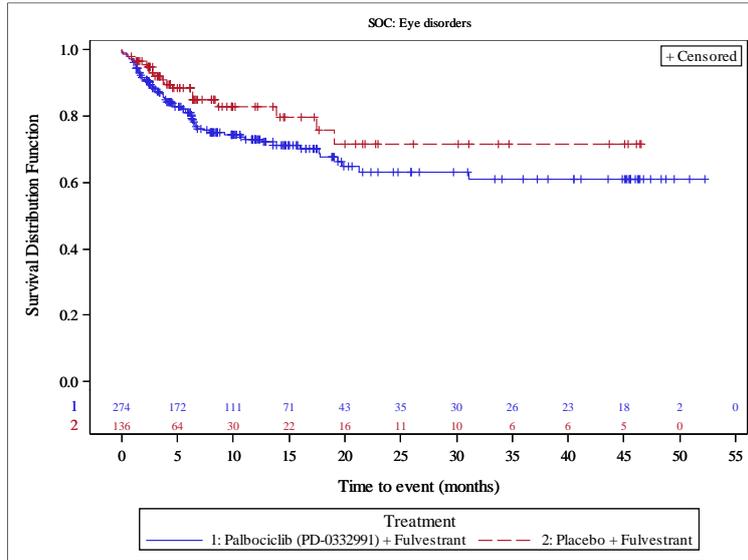
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

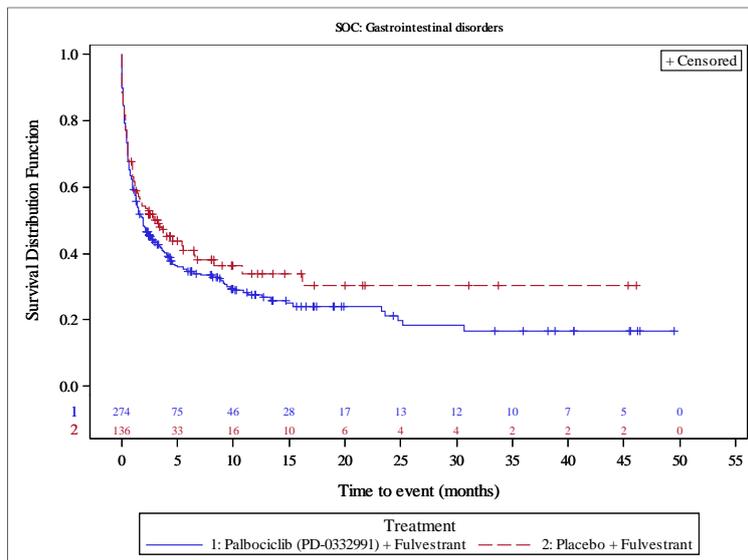
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

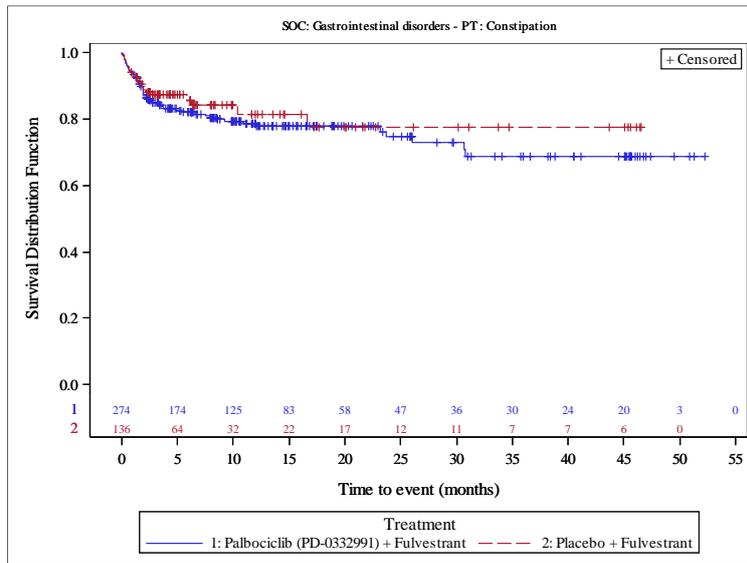
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

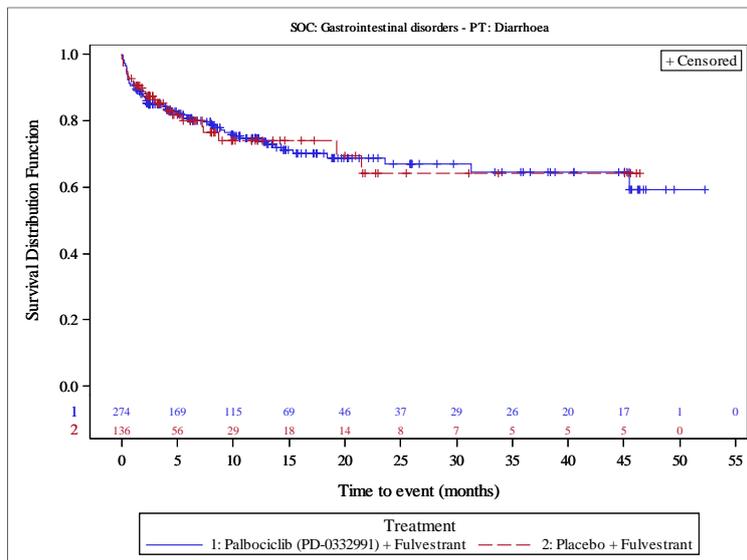
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1

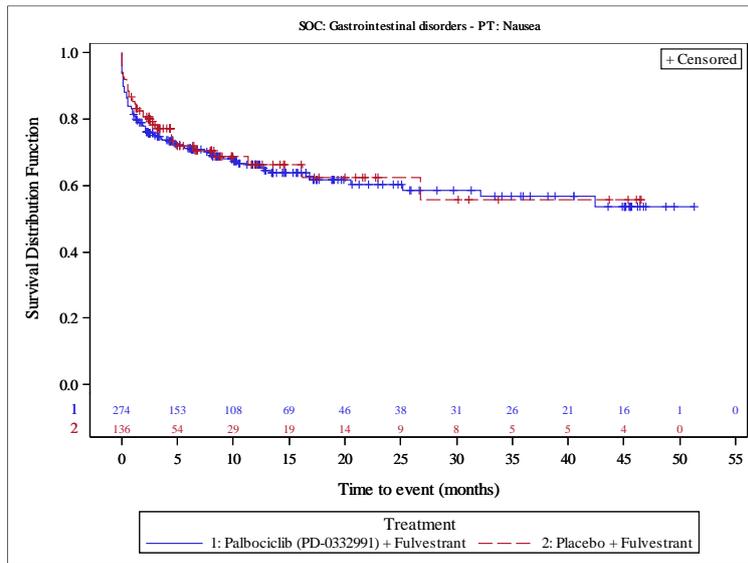
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1

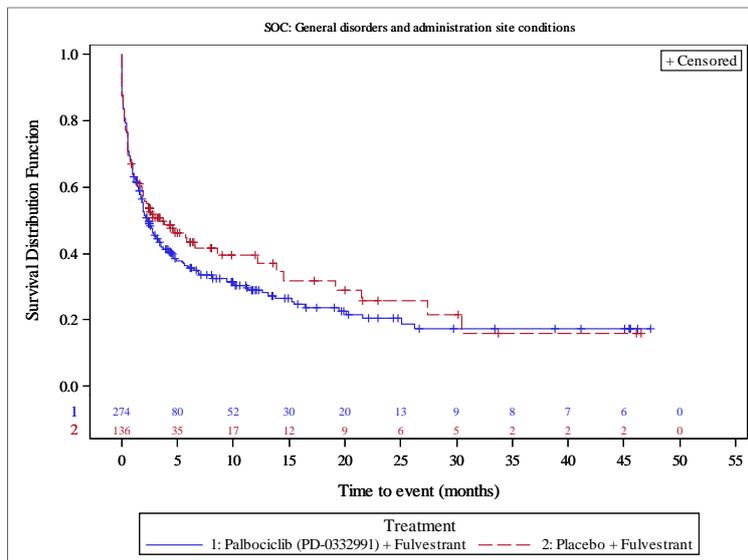
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Post-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

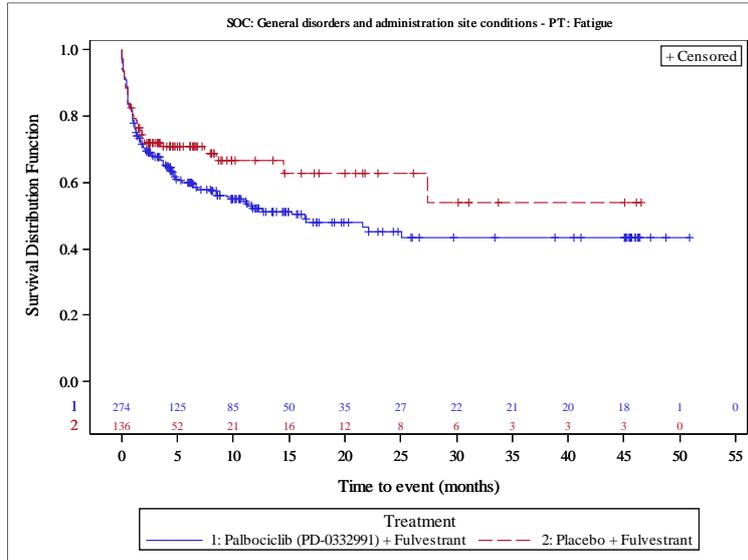
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

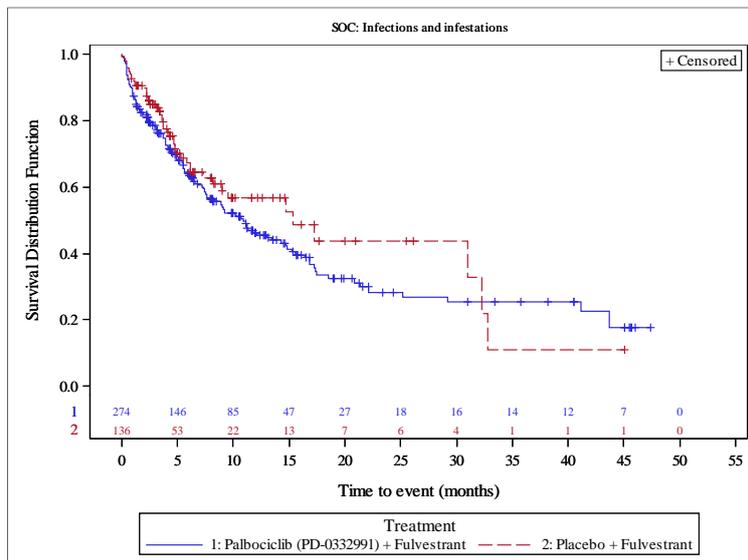
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

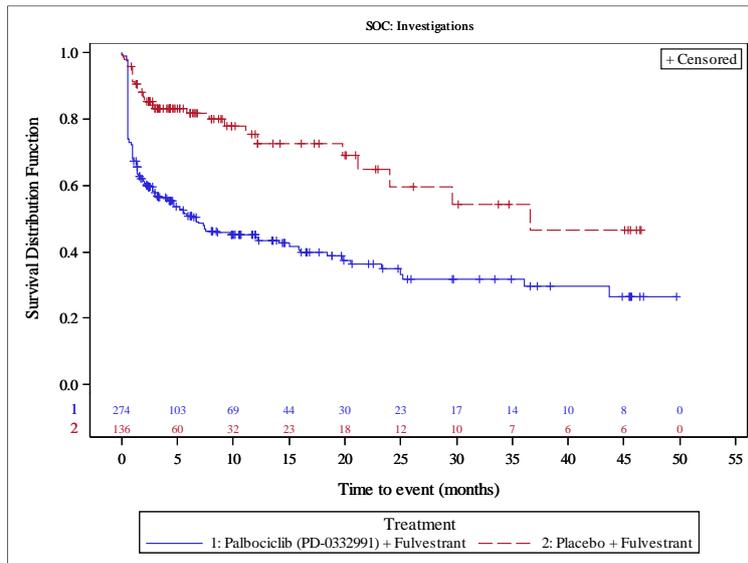
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

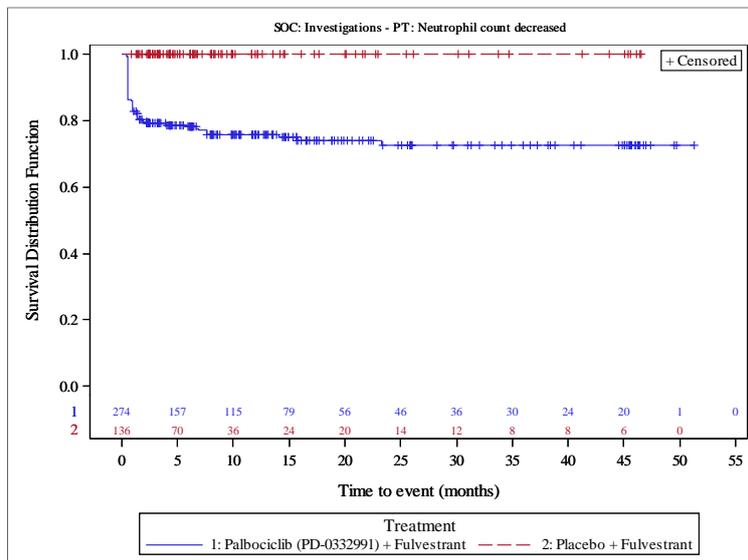
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

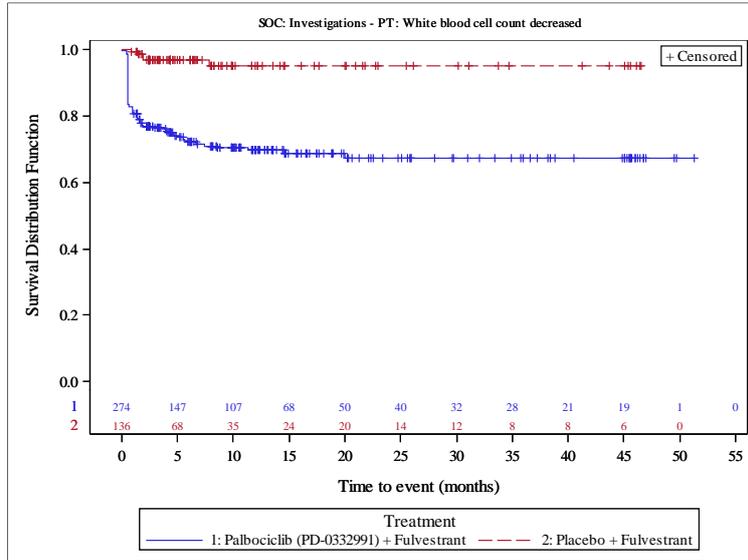
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

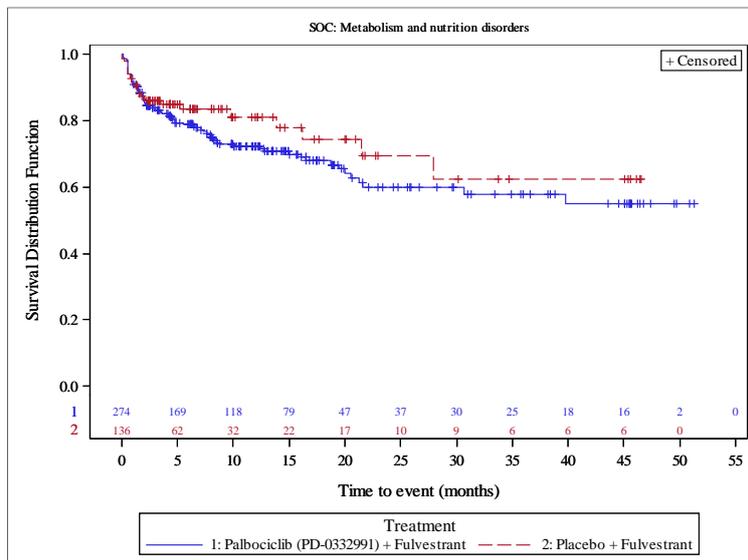
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

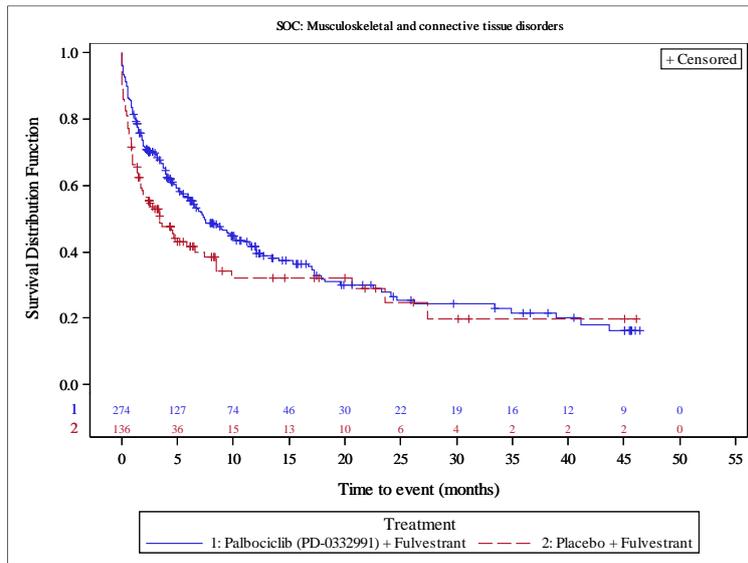
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

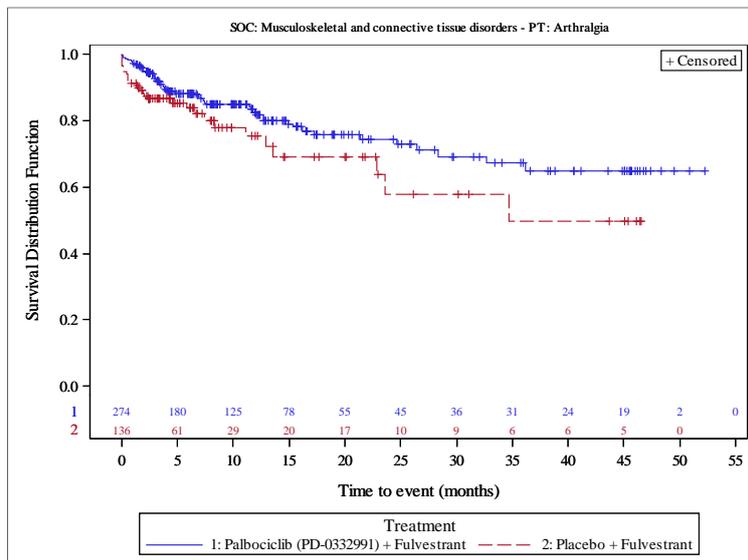
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

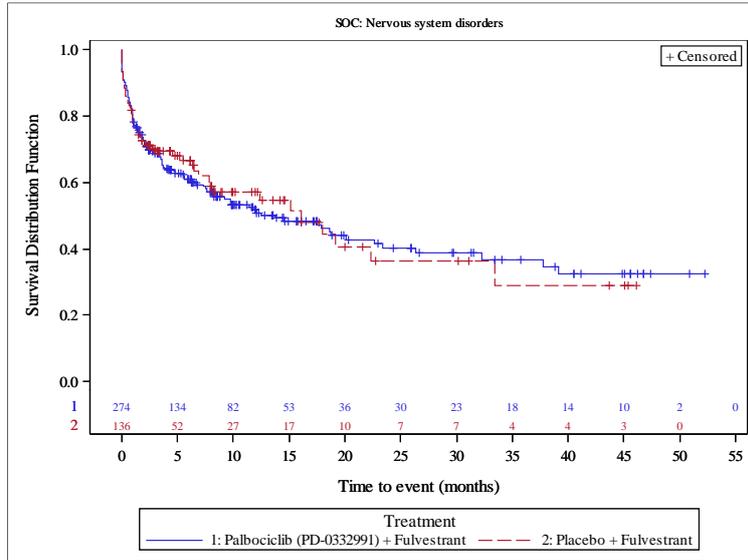
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

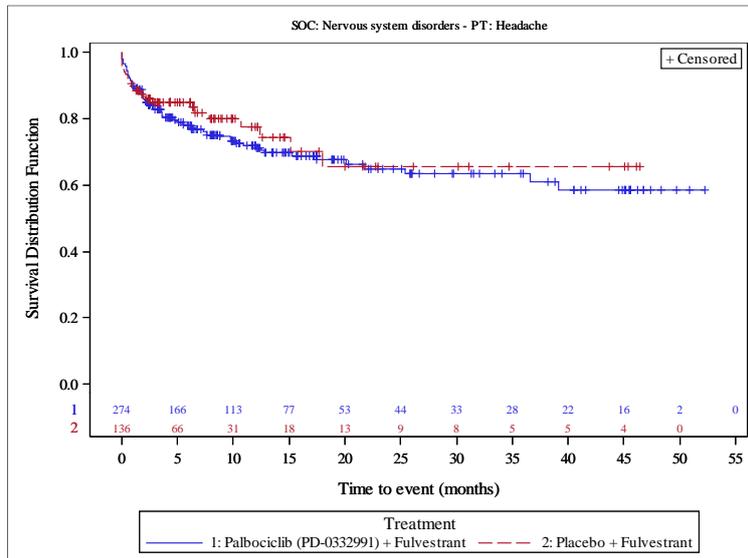
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

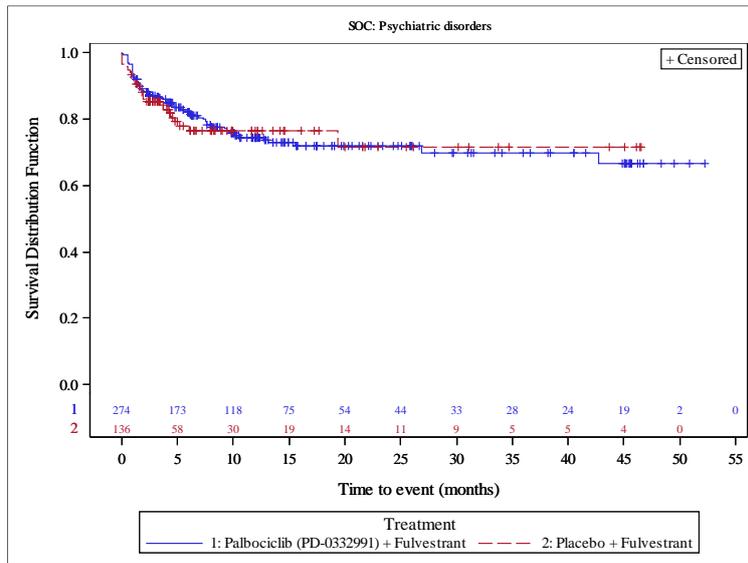
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

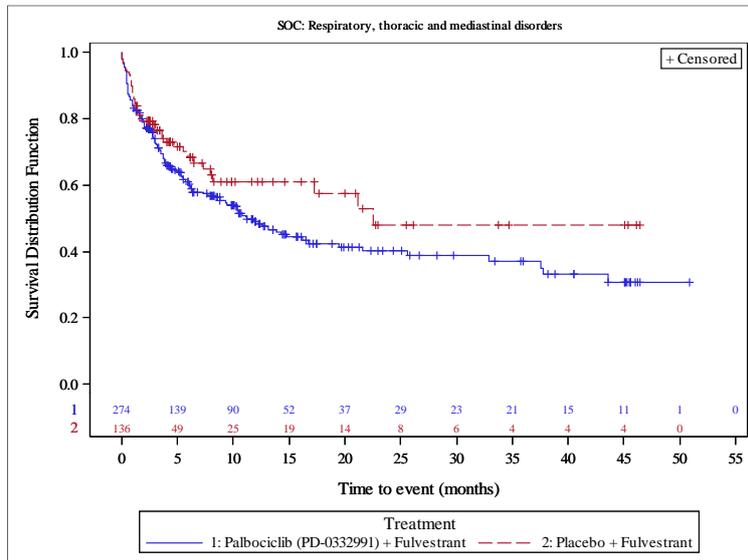
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

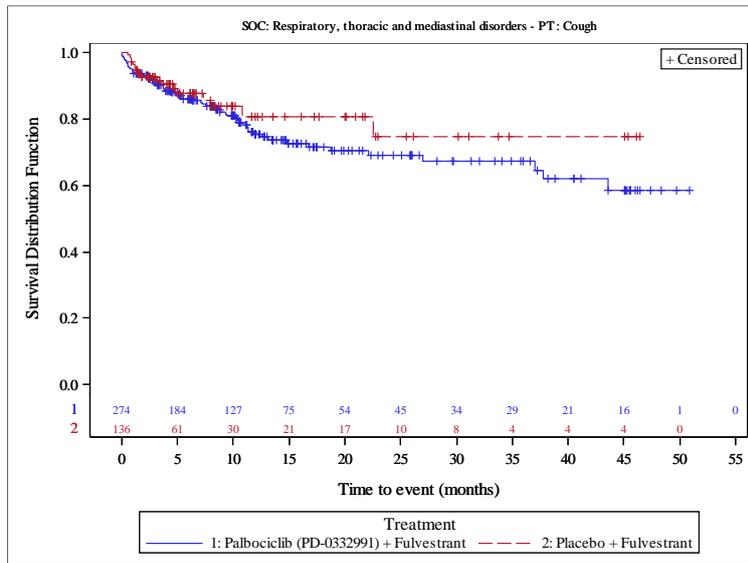
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

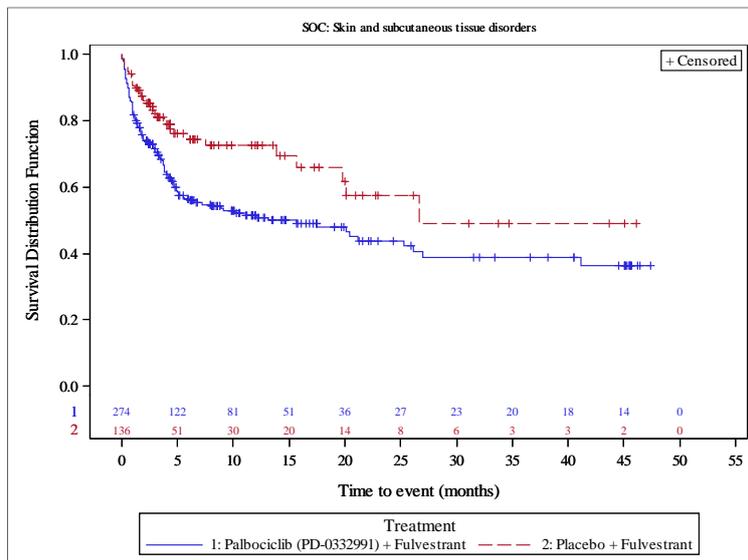
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

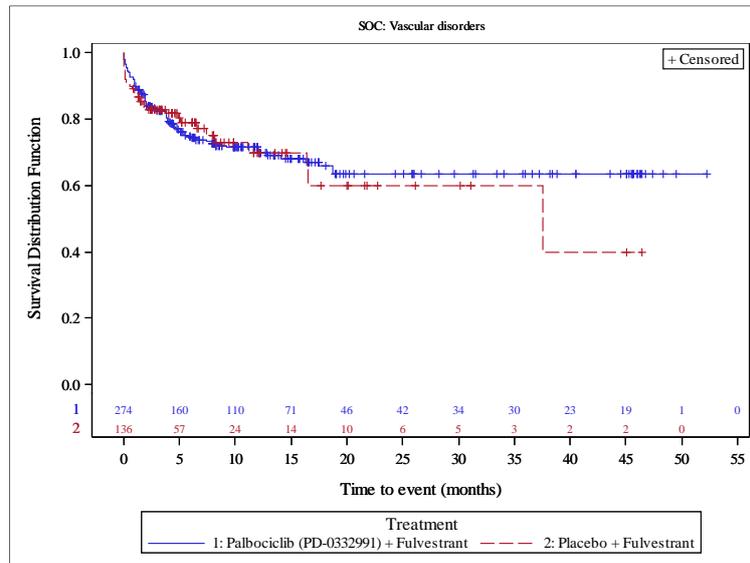
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

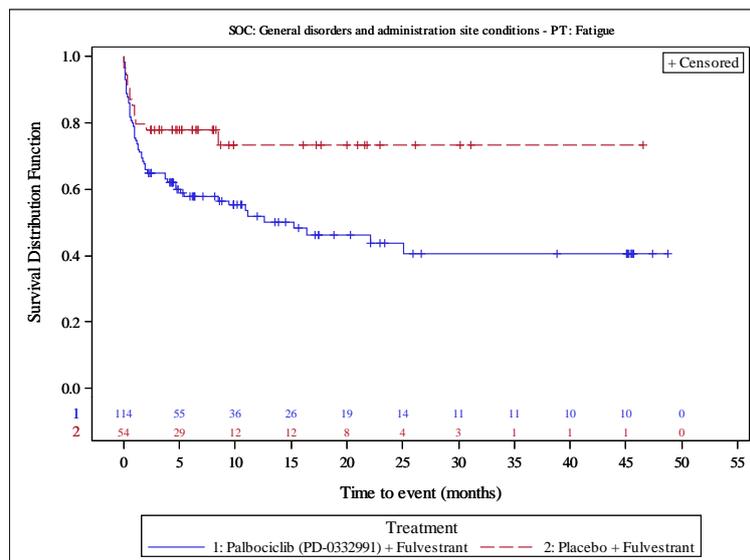
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 As Treated Population

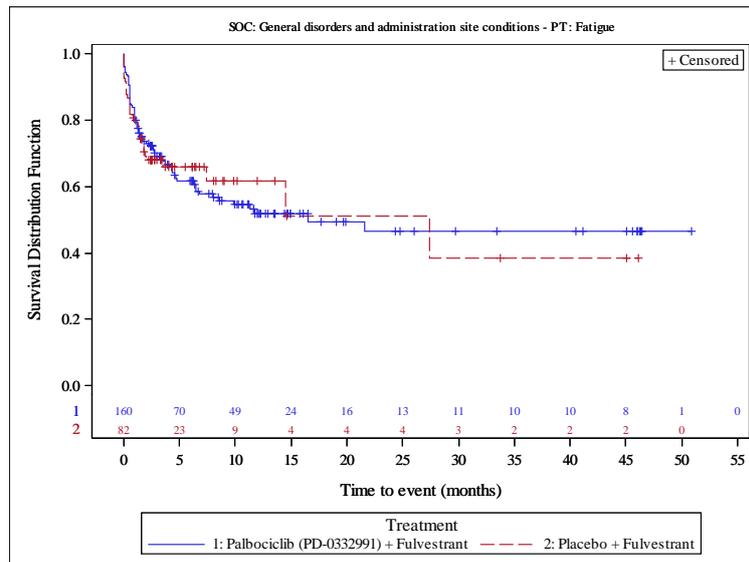
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

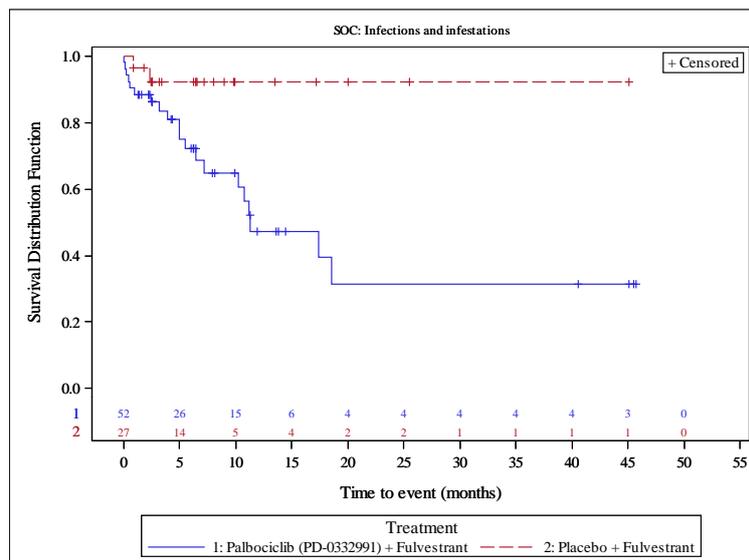
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1.4.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No
 As Treated Population

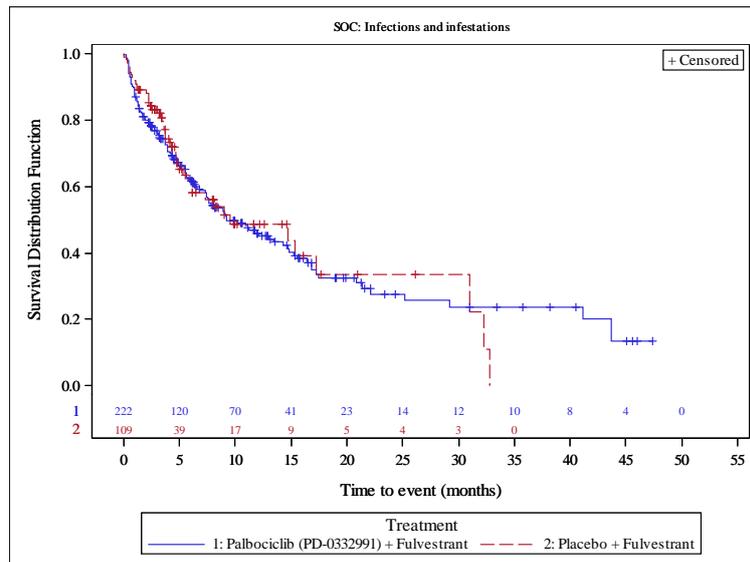
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1.4.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

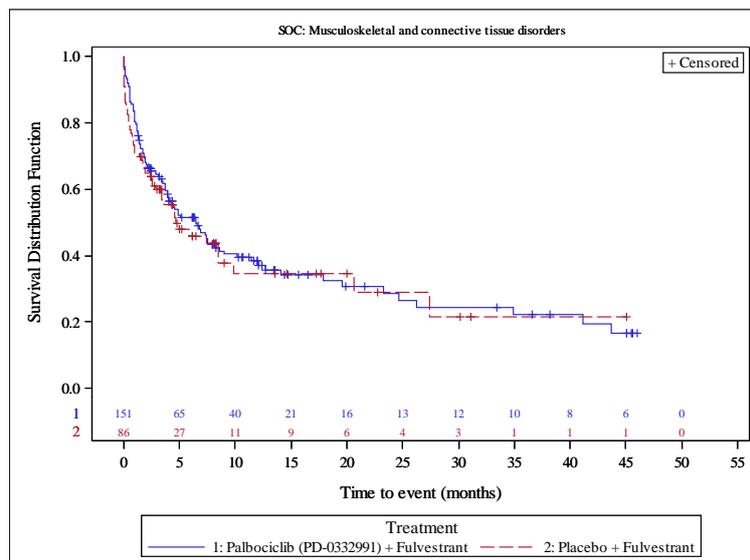
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 As Treated Population

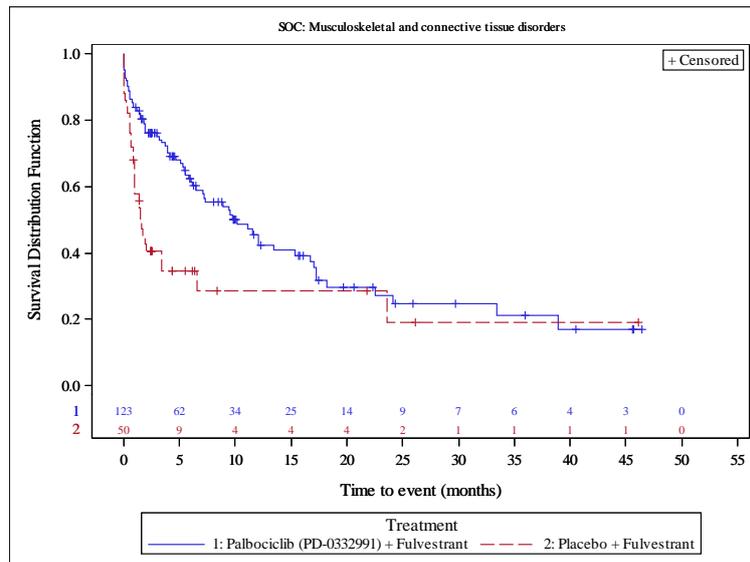
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P2.3003.1.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Post-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Anhang 4-G2: Zusatzanalysen Prä-/ perimenopausale Patientinnen

Anhang 4-G2.1: Gesamtüberleben

Figure 1023.P3.1002.1.4.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Overall Survival
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No
 Intent to Treat Population

Version: Final

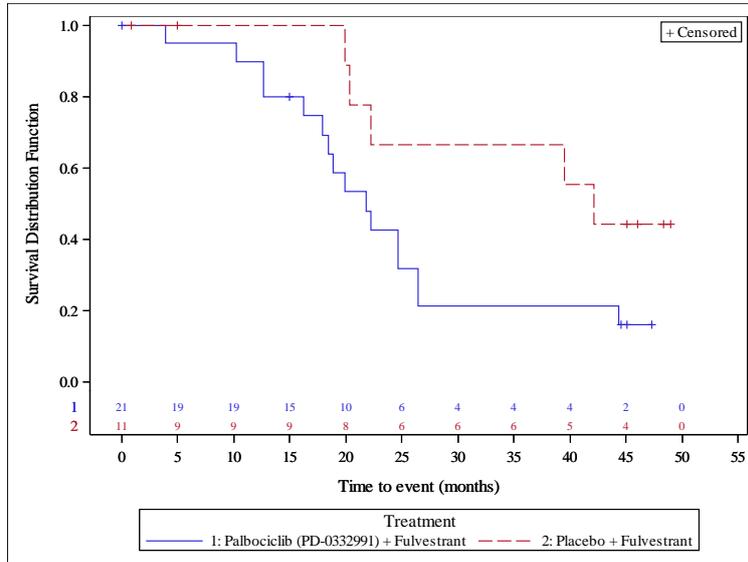
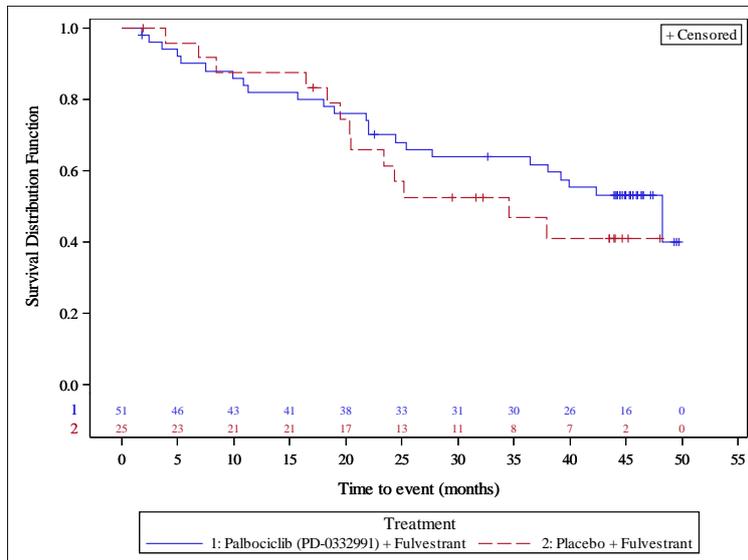


Figure 1023.P3.1002.1.4.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Overall Survival
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes
 Intent to Treat Population

Version: Final



Anhang 4-G2.2: Progressionsfreies Überleben

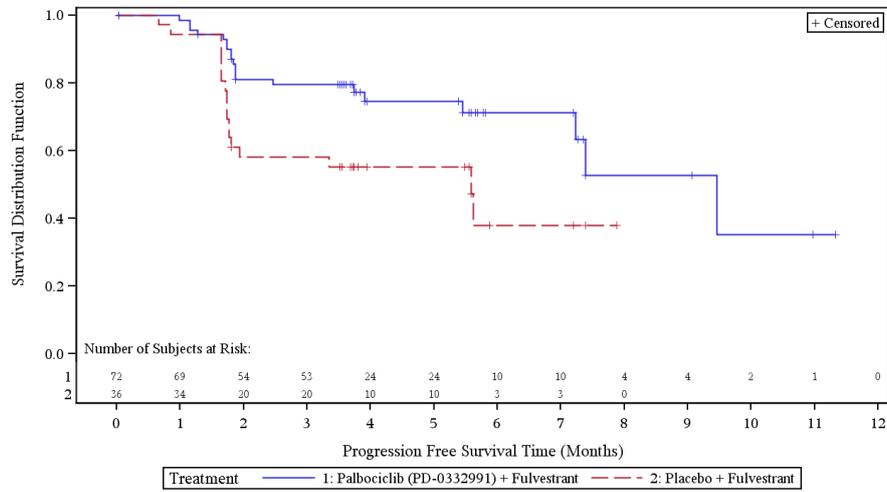


Abbildung: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Endpunkt	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
PFS - Datenschnitt 05.12.2014					
PFS	p = 0,9359	p = 0,1565	p = 0,5700	p = 0,5240	nicht verfügbar

Anhang 4-G2.3: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Version: Final

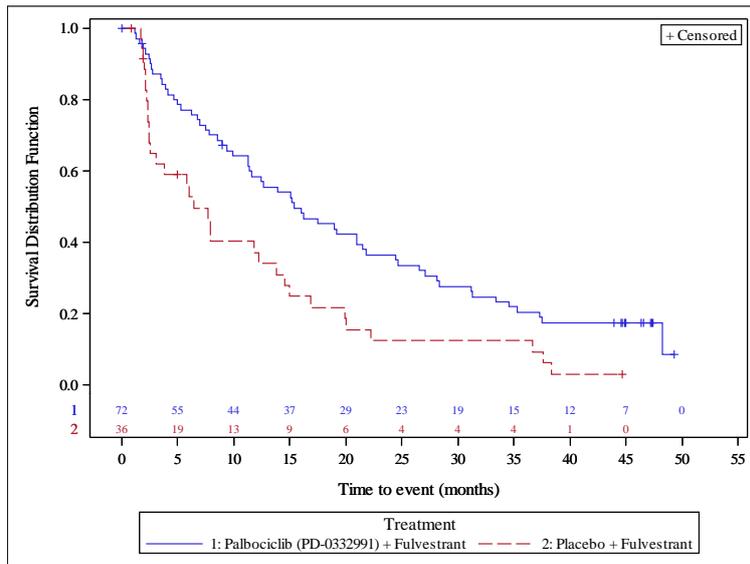
Table 1023.P3.1.002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-menopausal Patients
 Summary of First Chemotherapy
 Intent to Treat Population

Who Drug Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=72)		Placebo + Fulvestrant (N=36)	
	n	(%)	n	(%)
Any chemotherapy	50	(69.4)	31	(86.1)
Capecitabine	25	(34.7)	14	(38.9)
Facilitaxel	3	(4.2)	8	(22.2)
Cyclophosphamide	3	(4.2)	5	(13.9)
Vinorelbine	3	(4.2)	3	(8.3)
Facilitaxel Albumin	4	(5.6)	1	(2.8)
Docetaxel	2	(2.8)	2	(5.6)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur	1	(1.4)	3	(8.3)
Methotrexate	1	(1.4)	2	(5.6)
Vinorelbine Tartrate	1	(1.4)	2	(5.6)
Fluorouracil	1	(1.4)	2	(5.6)
Gemcitabine	1	(1.4)	2	(5.6)
Cyclophosphamide Monohydrate	2	(2.8)	0	0
Doxorubicin	2	(2.8)	0	0
Epirubicin	2	(2.8)	0	0
Eribulin	2	(2.8)	0	0
Carboplatin	1	(1.4)	0	0
Cisplatin	1	(1.4)	0	0
Doxorubicin Hydrochloride	1	(1.4)	0	0
Epirubicin Hydrochloride	1	(1.4)	0	0
Eribulin Mesilate	1	(1.4)	0	0
Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride	1	(1.4)	0	0

Patients can have multiple chemotherapies with the same start date. Therefore sum of chemotherapies can be greater than sum of patients with any chemotherapy.

Figure 1023.P3.1002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
 Intent to Treat Population

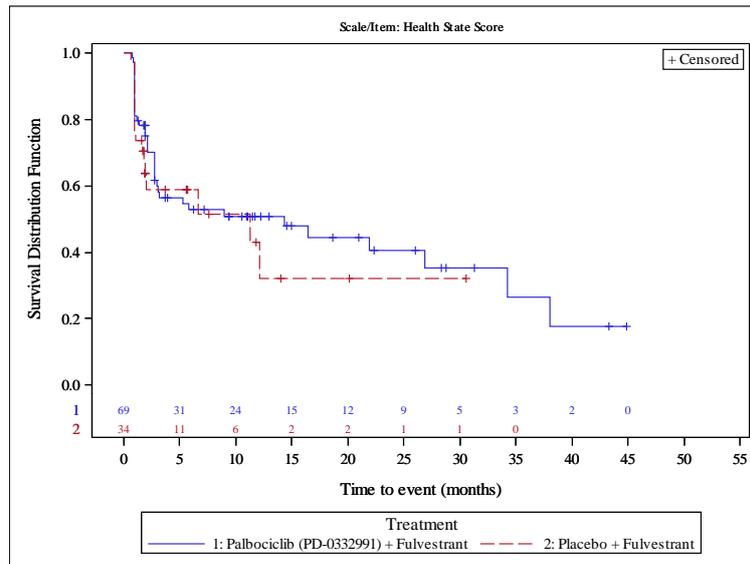
Version: Final



Anhang 4-G2.4: Patientenberichtete Endpunkte - EQ-5D VAS

Figure 1023.P3.2002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EQ-5D VAS
 PRO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G2.5: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-C30

Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

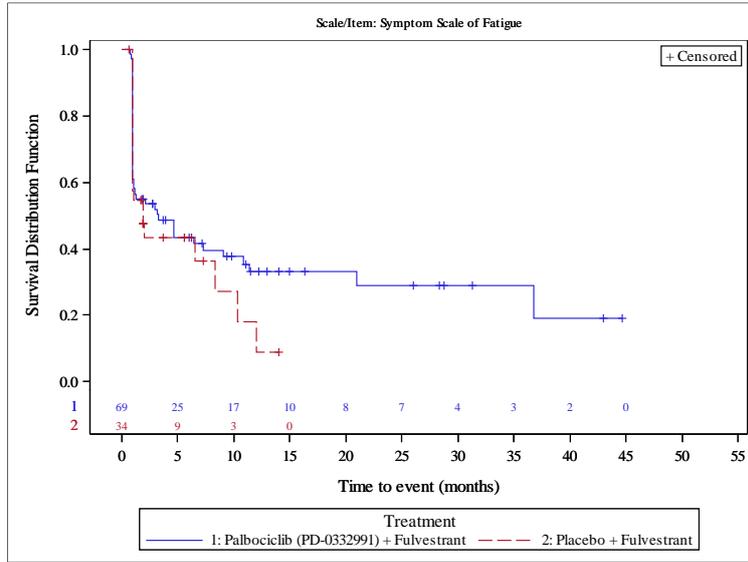


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

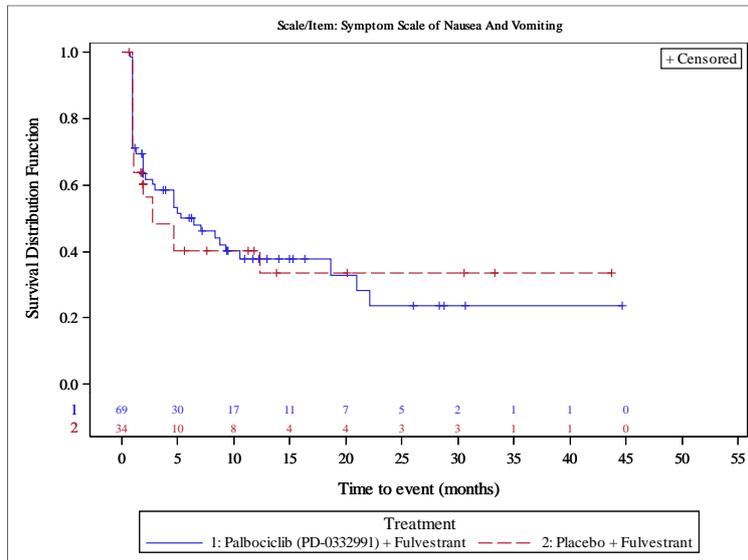


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

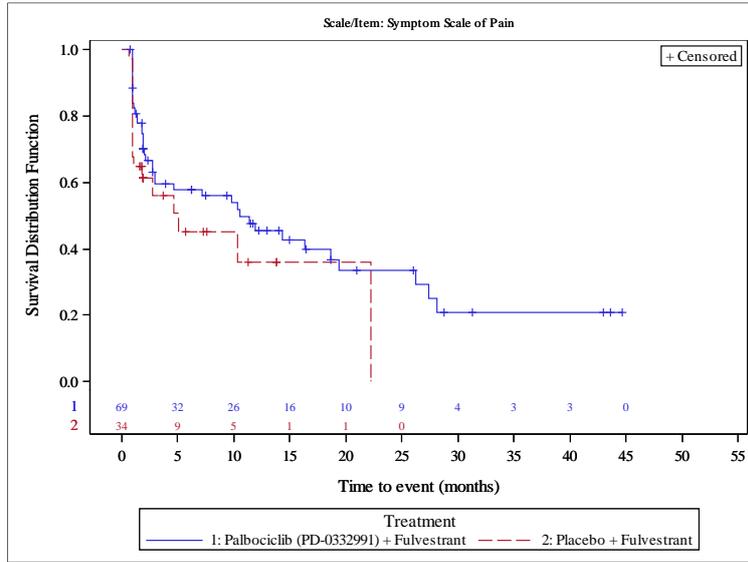


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

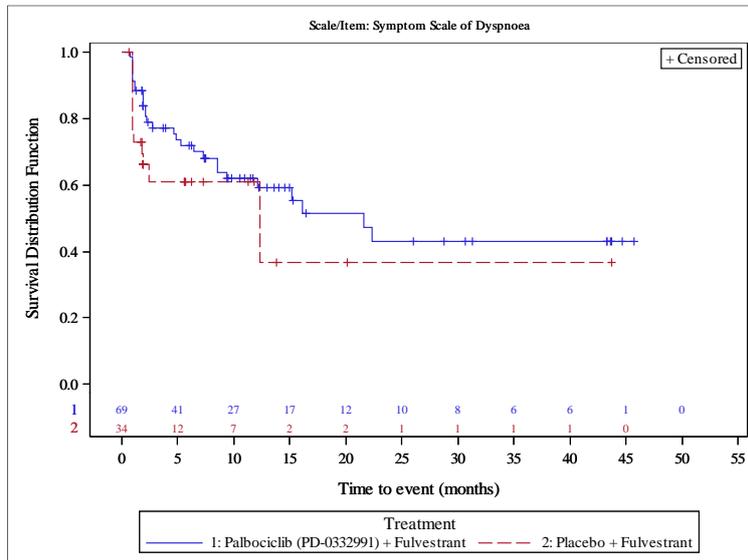


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

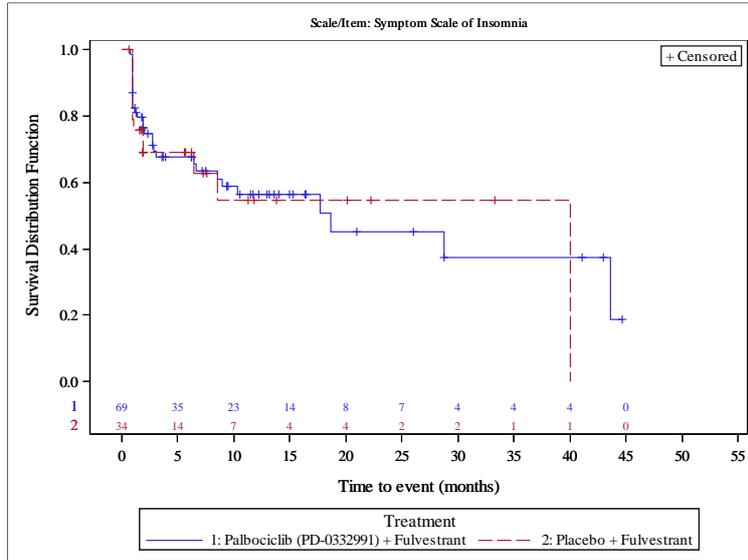


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

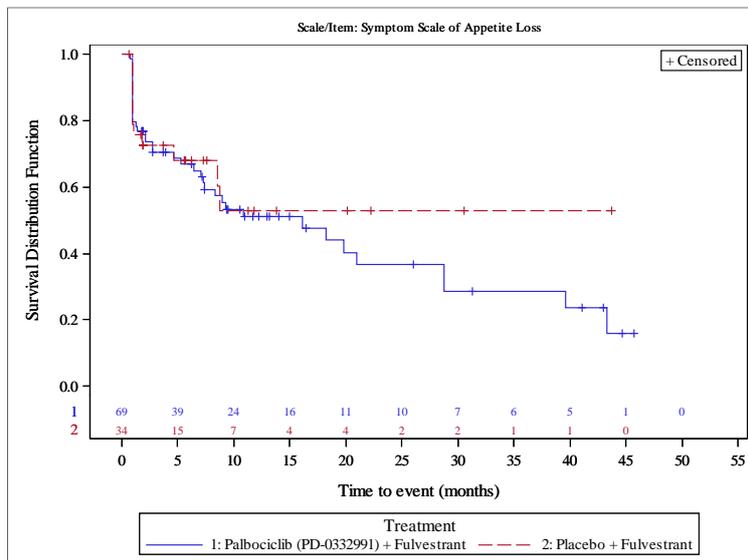


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

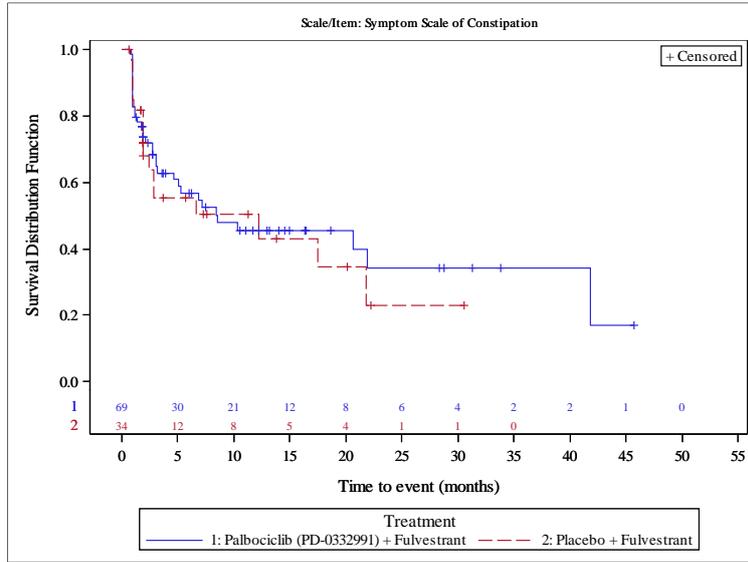


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

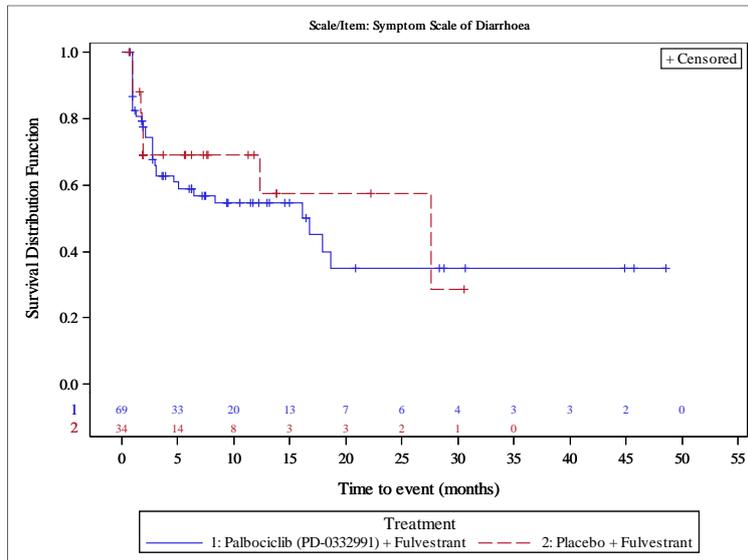


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

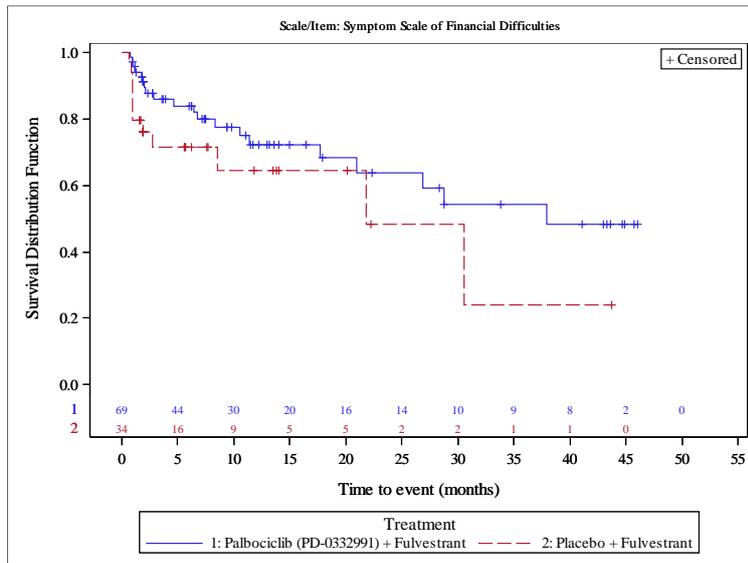


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

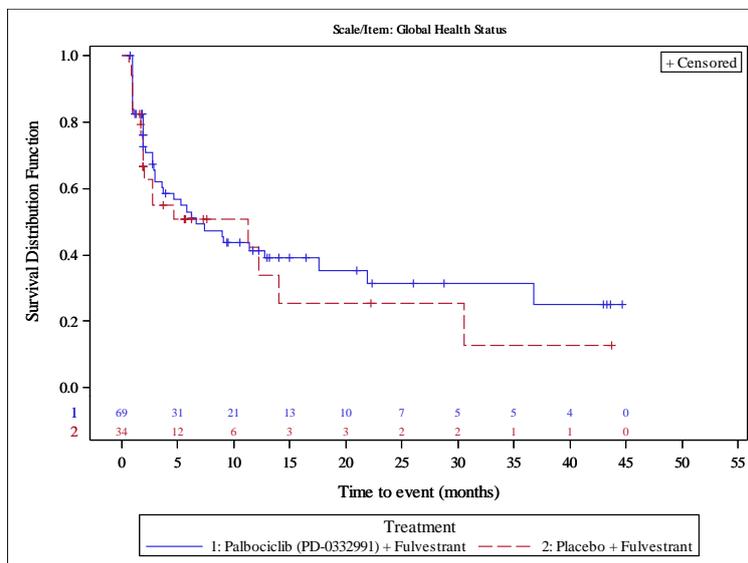


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

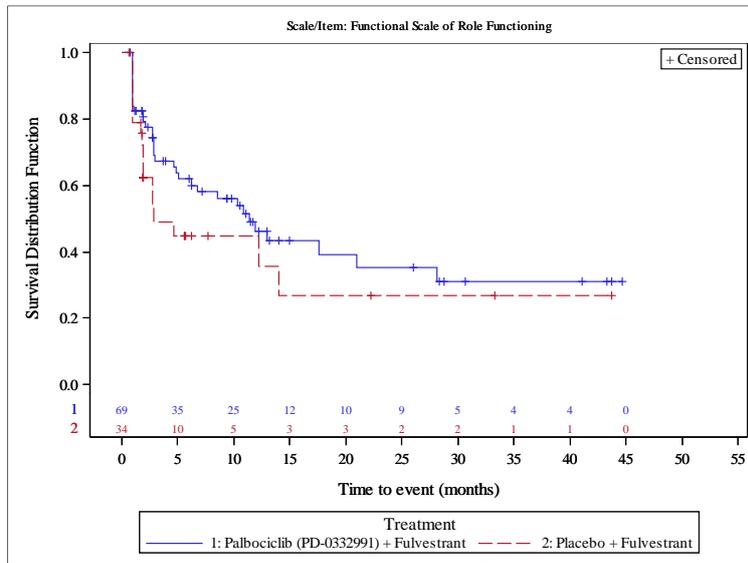


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

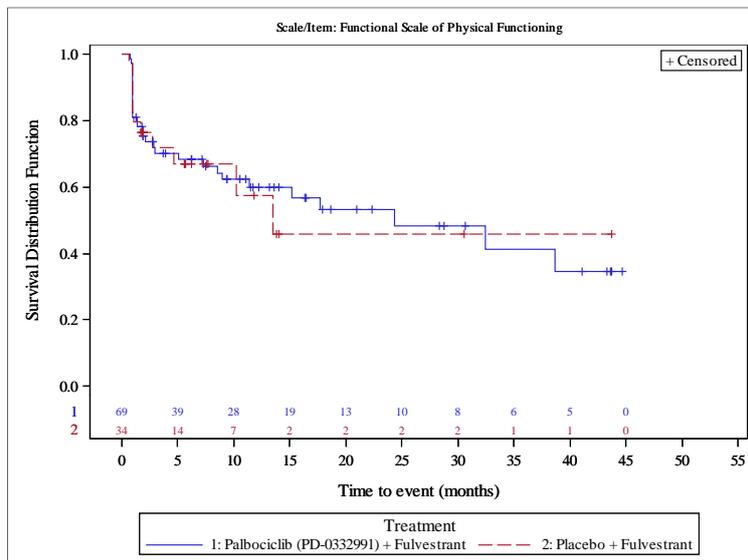


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

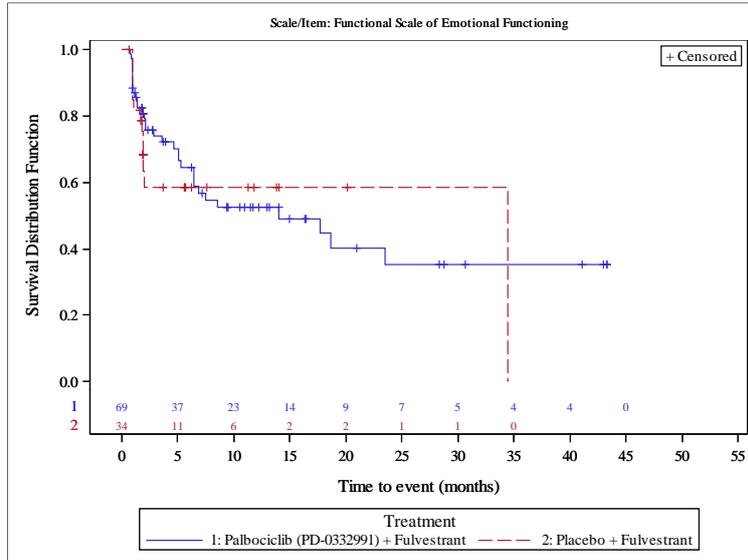


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

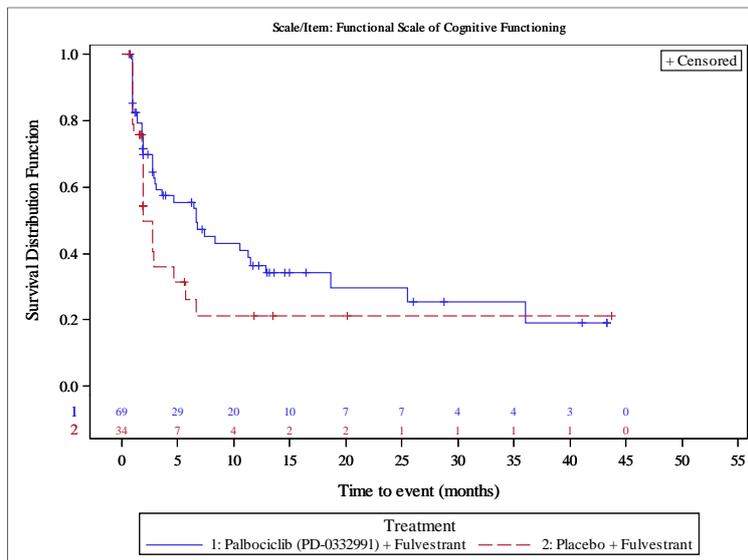


Figure 1023.P3.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

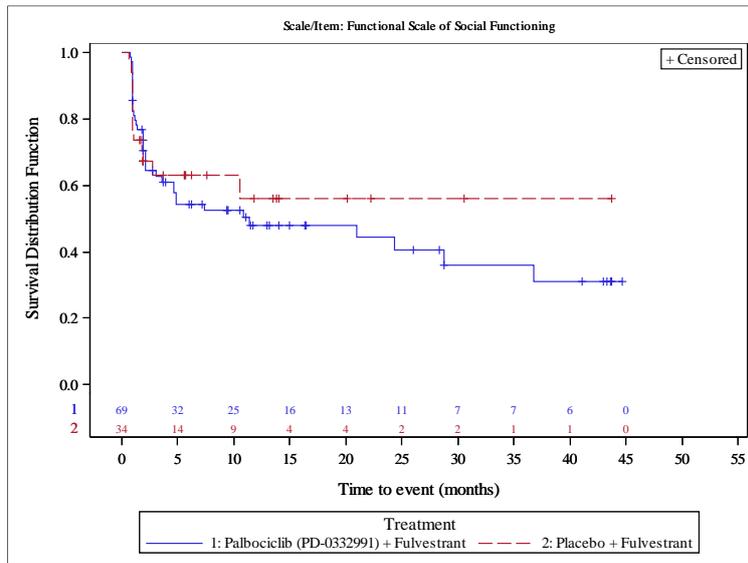


Figure 1023.P3.2002.1.2.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Region
 Region: Asia Pacific
 PRO Analysis Population

Version: Final

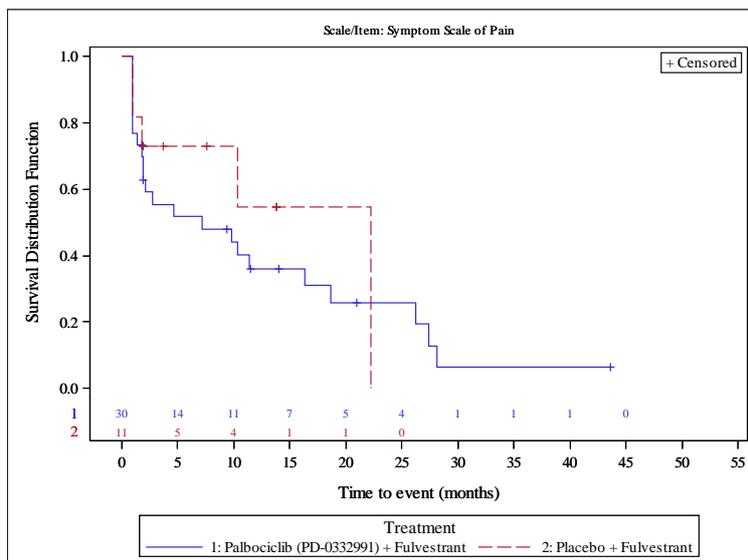


Figure 1023.P3.2002.1.2.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Region
 Region: Europe
 PRO Analysis Population

Version: Final

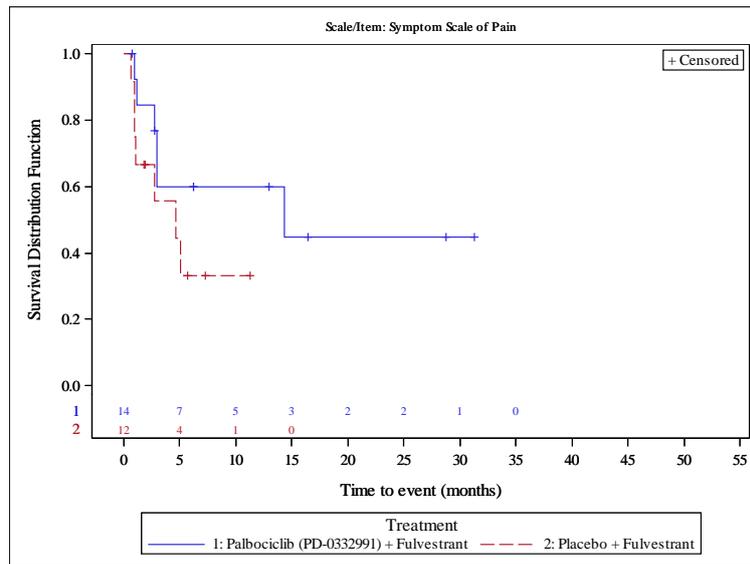


Figure 1023.P3.2002.1.2.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Region
 Region: North America
 PRO Analysis Population

Version: Final

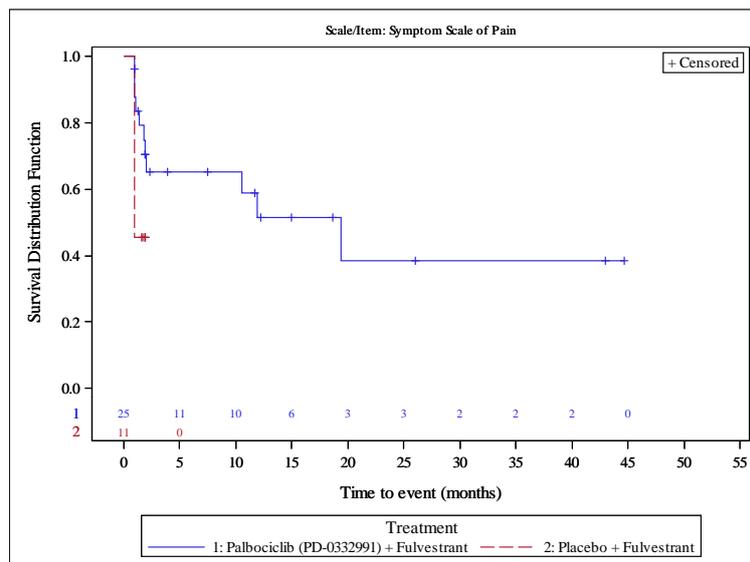


Figure 1023.P3.2002.1.7.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy
 PRO Analysis Population

Version: Final

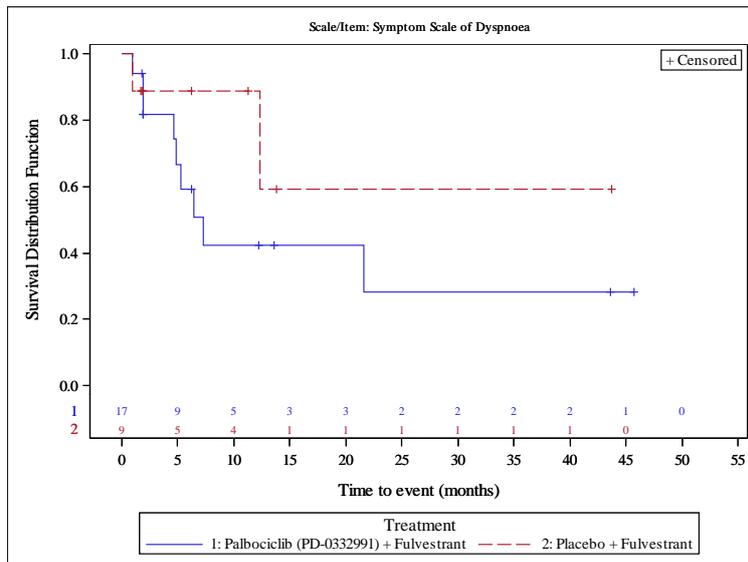


Figure 1023.P3.2002.1.7.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy
 PRO Analysis Population

Version: Final

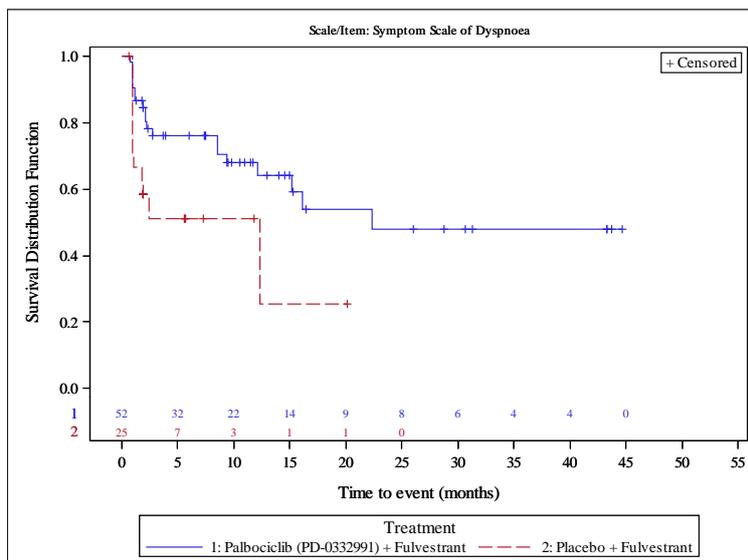


Figure 1023.P3.2002.1.2.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Region
 Region: Asia Pacific
 PRO Analysis Population

Version: Final

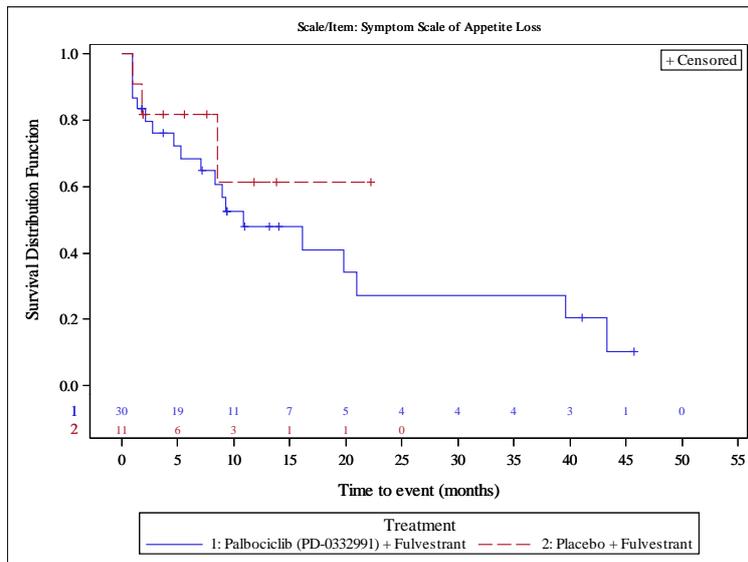


Figure 1023.P3.2002.1.2.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Region
 Region: Europe
 PRO Analysis Population

Version: Final

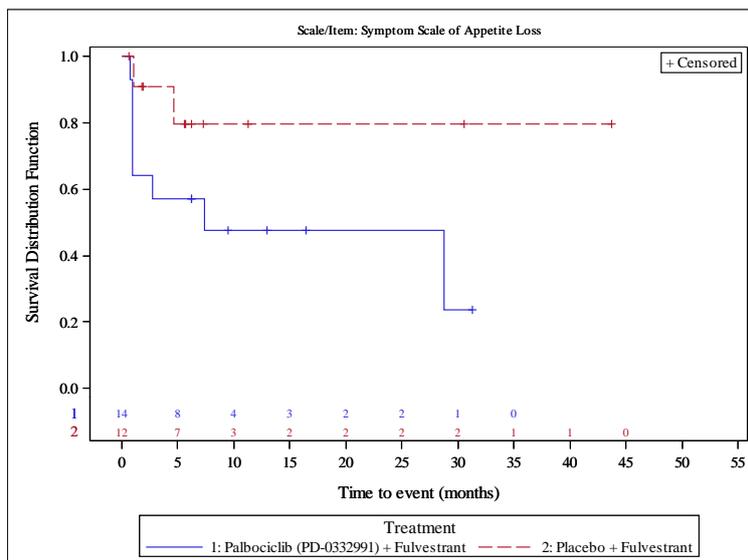


Figure 1023.P3.2002.1.2.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Region
 Region: North America
 PRO Analysis Population

Version: Final

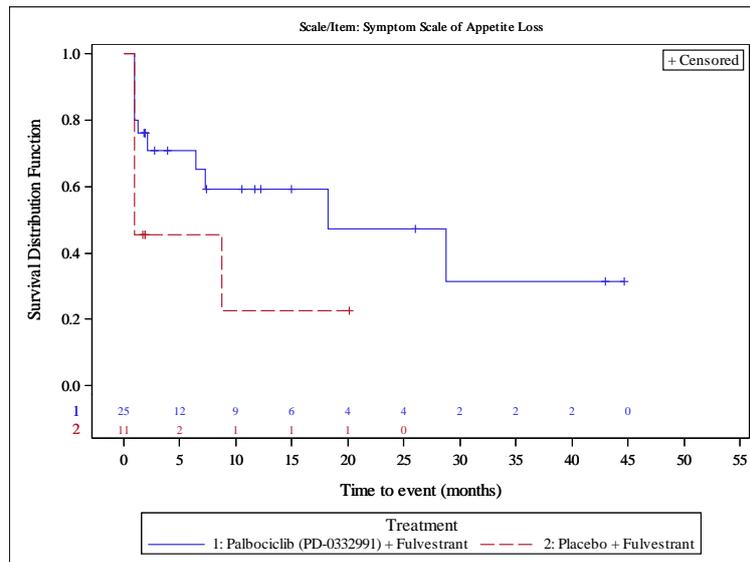


Figure 1023.P3.2002.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

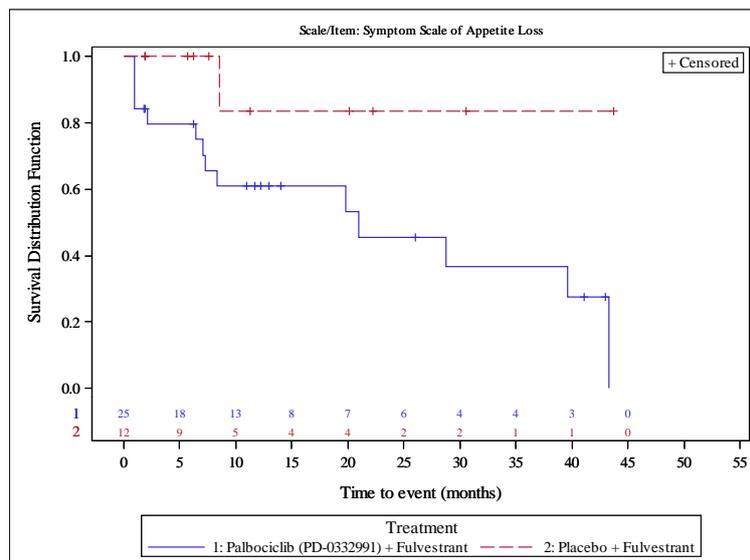


Figure 1023.P3.2002.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 PRO Analysis Population

Version: Final

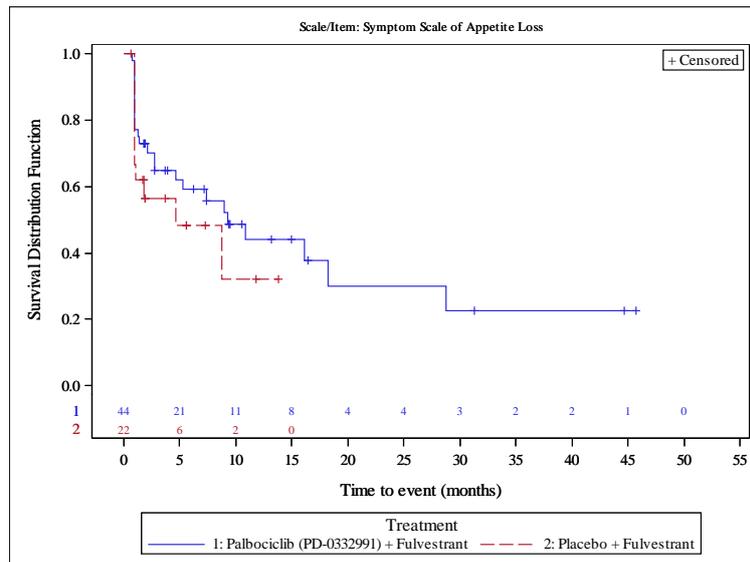


Figure 1023.P3.2002.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

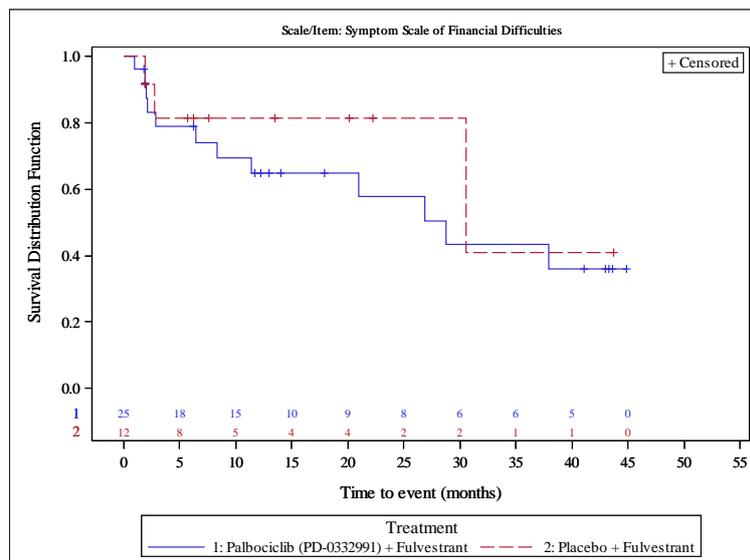
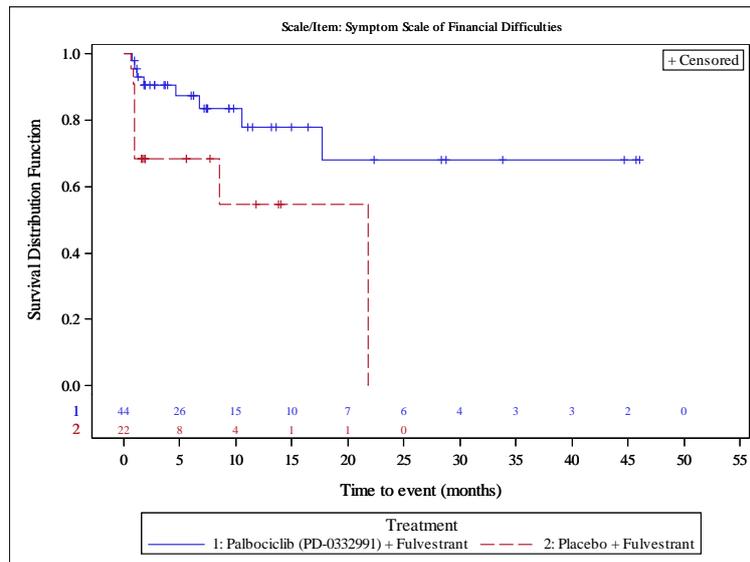


Figure 1023.P3.2002.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 PBO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G2.6: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-BR23

Figure 1023.P3.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

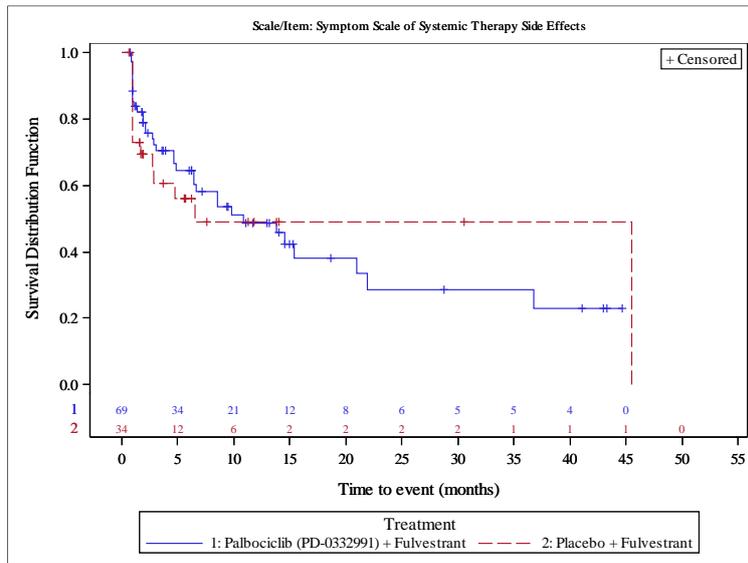


Figure 1023.P3.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

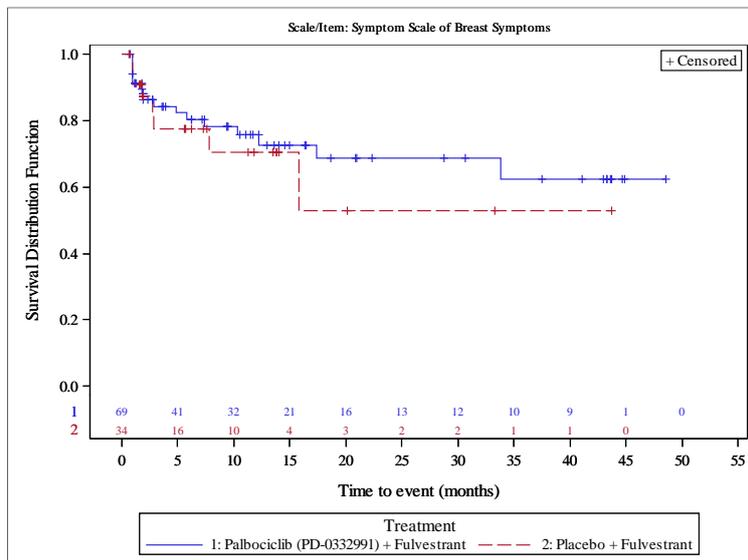


Figure 1023.P3.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

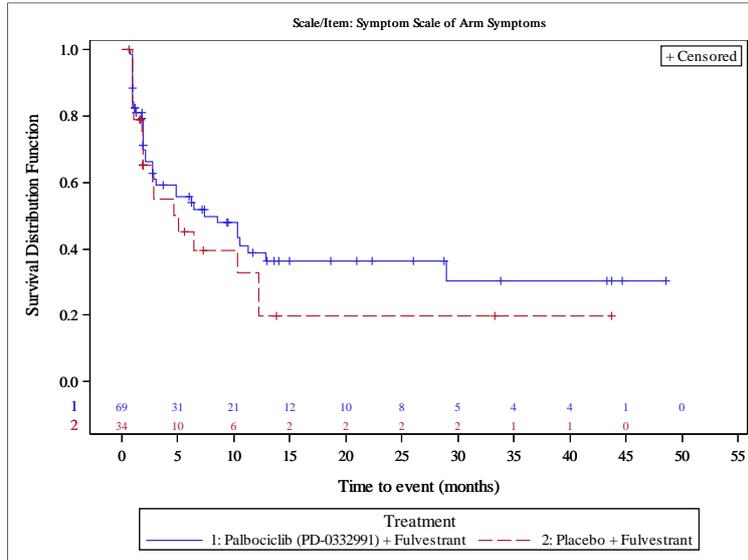


Figure 1023.P3.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

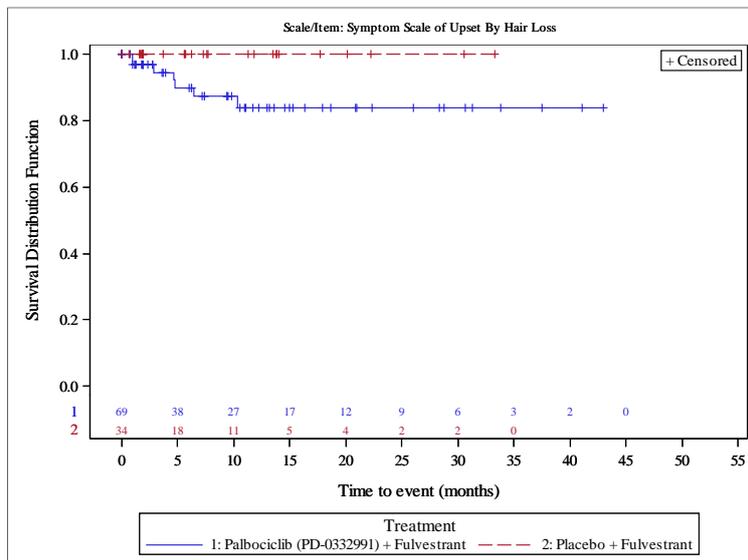


Figure 1023.P3.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

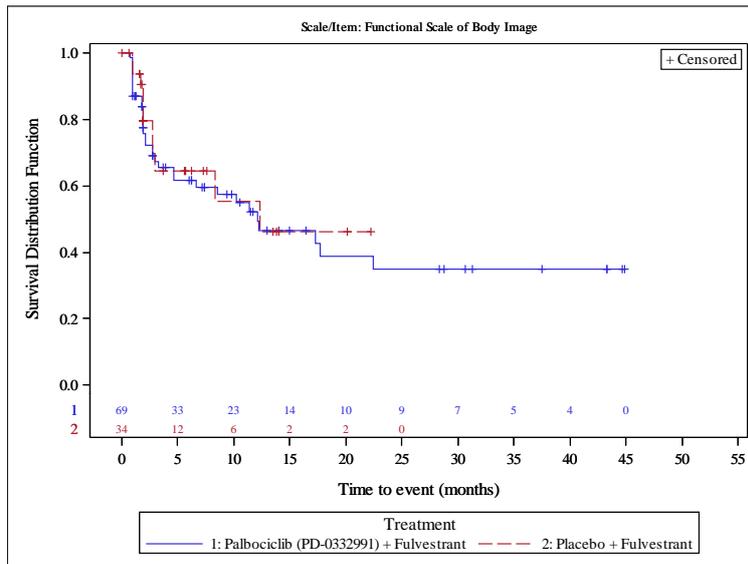


Figure 1023.P3.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

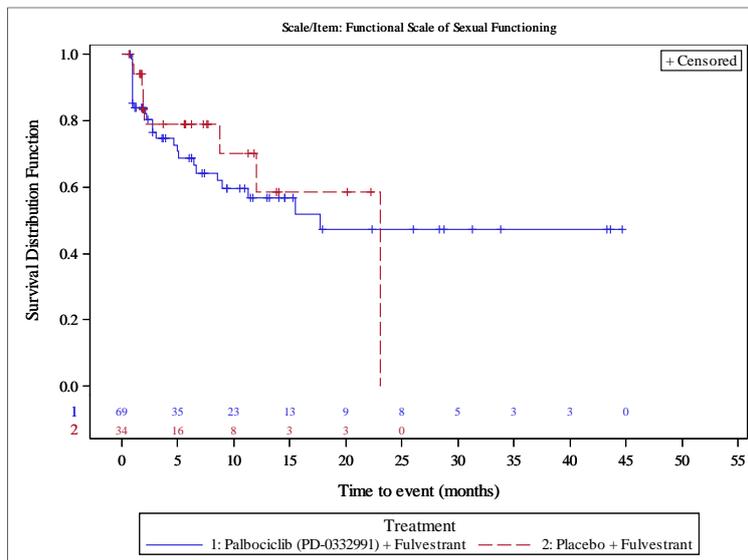


Figure 1023.P3.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

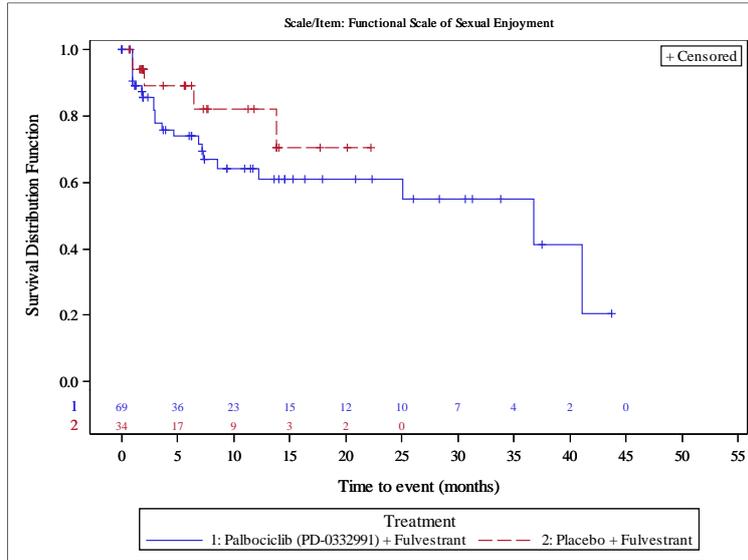


Figure 1023.P3.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

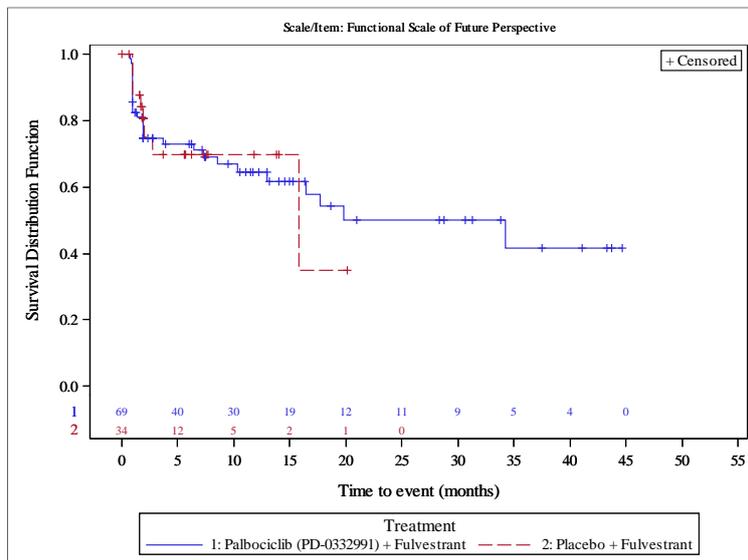


Figure 1023.P3.2002.2.2.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Region
 Region: Asia Pacific
 PRO Analysis Population

Version: Final

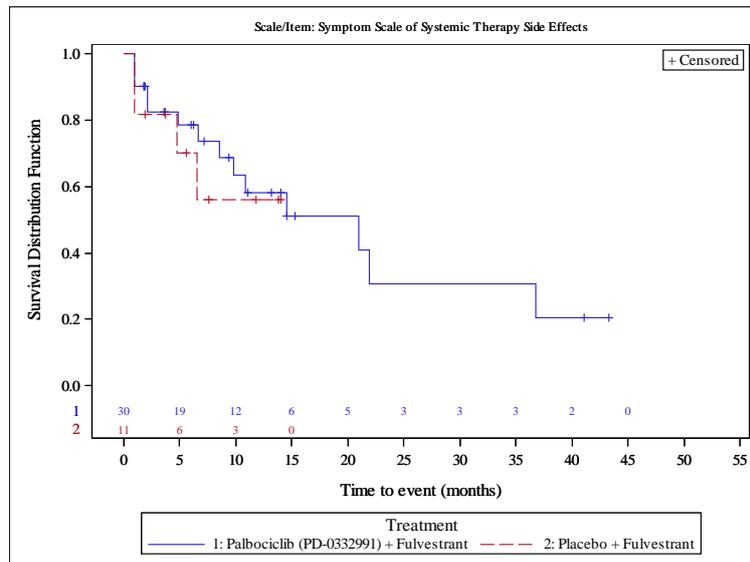


Figure 1023.P3.2002.2.2.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Region
 Region: Europe
 PRO Analysis Population

Version: Final

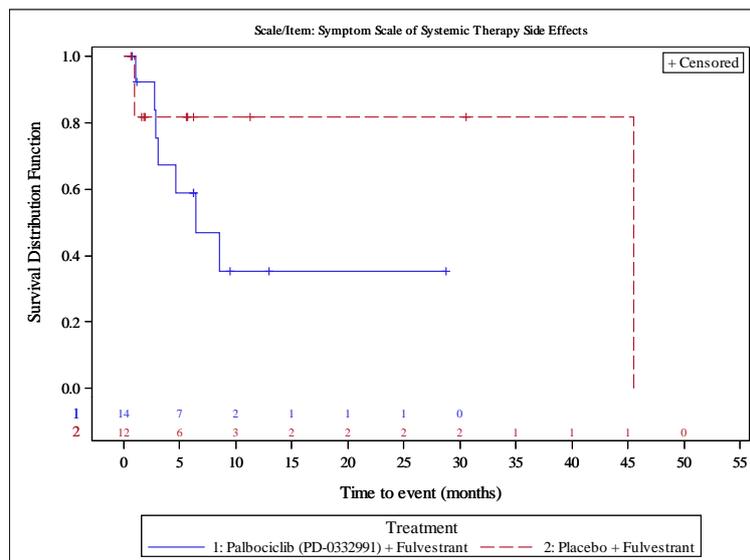


Figure 1023.P3.2002.2.2.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Region
 Region: North America
 PRO Analysis Population

Version: Final

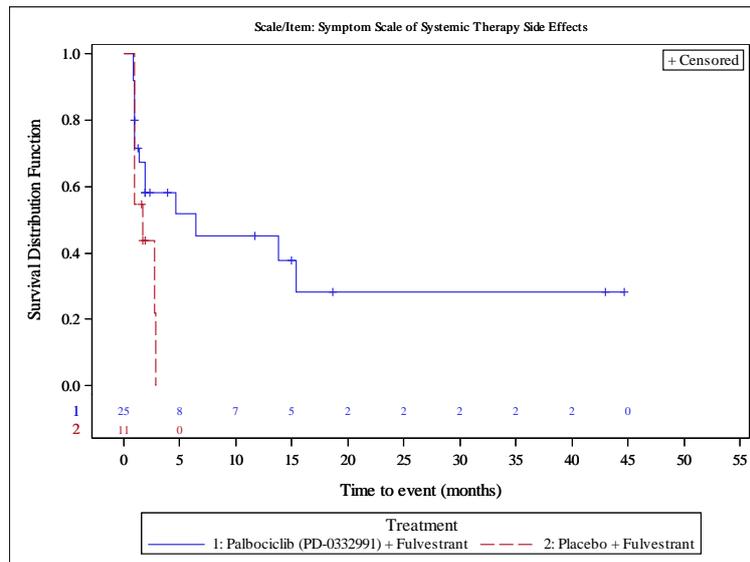


Figure 1023.P3.2002.2.4.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

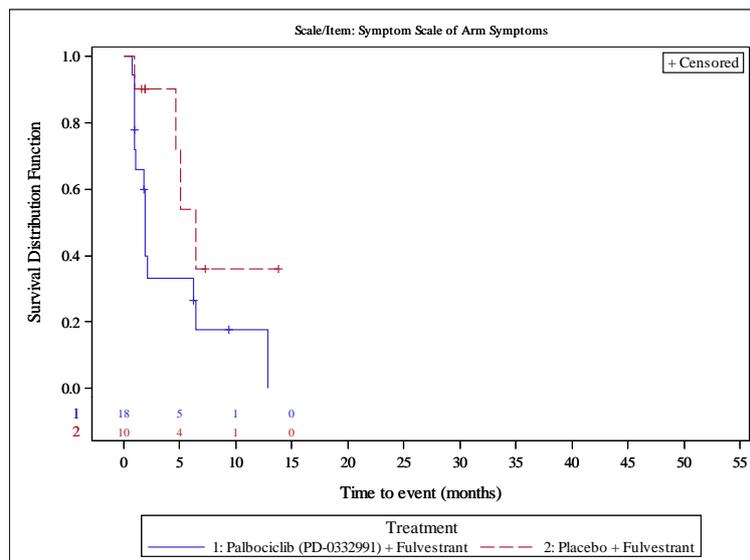


Figure 1023.P3.2002.2.4.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to ≥ 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes
 PRO Analysis Population

Version: Final

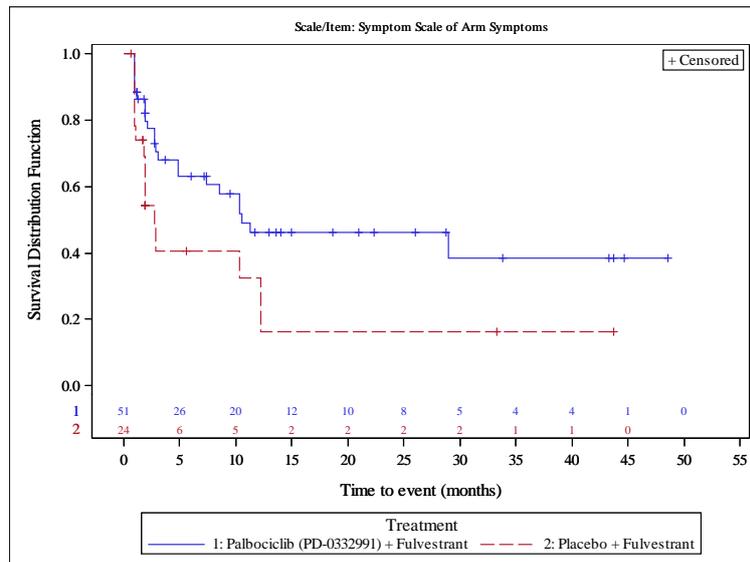


Figure 1023.P3.2002.2.4.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to ≥ 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

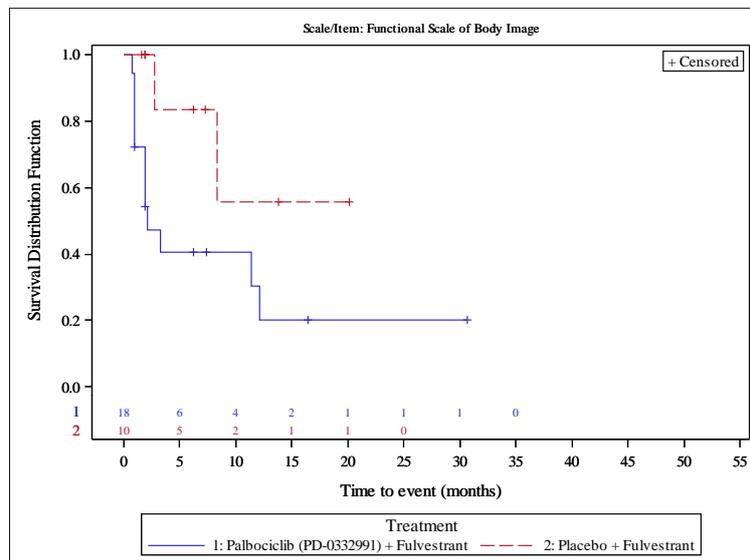
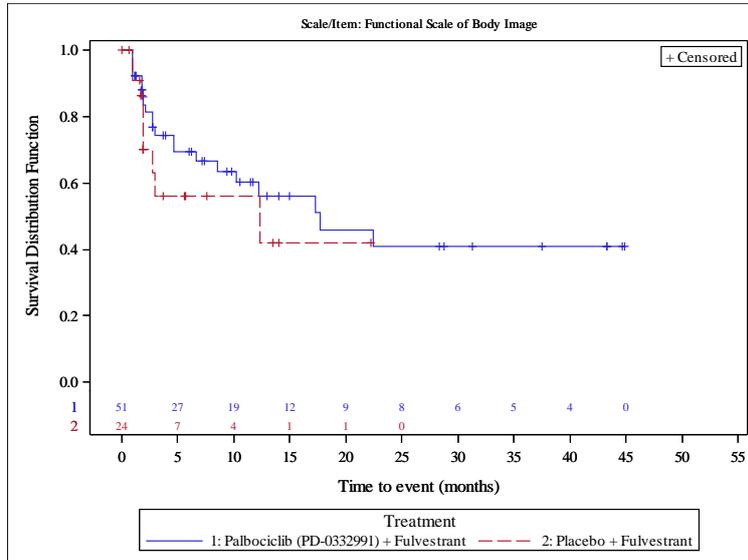


Figure 1023.P3.2002.2.4.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (Based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes
 PRO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G2.7: Unerwünschte Ereignisse

Version: Final

Table 1023.P3.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=71)						Placebo + Fulvestrant (N=36)						Total n (%)
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	
Any AE	0	8 (11.3)	46 (64.8)	15 (21.1)	2 (2.8)	0	13 (36.1)	13 (36.1)	9 (25.0)	0	0	0	35 (97.2)
Blood and lymphatic system disorders	3 (4.2)	6 (8.5)	43 (60.6)	5 (7.0)	0	0	2 (5.6)	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	5 (13.9)
Anaemia	9 (12.7)	7 (9.9)	2 (2.8)	0	0	0	18 (25.4)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	2 (5.6)
Ferrile neutropenia	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	1 (1.4)	4 (5.6)	15 (21.1)	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Lymphadenopathy	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Lymphopenia	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Neutropenia	2 (2.8)	5 (7.0)	40 (56.3)	5 (7.0)	0	0	52 (73.2)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Thrombocytopenia	4 (5.6)	3 (4.2)	2 (2.8)	0	0	0	9 (12.7)	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	4 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	2 (5.6)
Bradycardia	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Cardiomegaly	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Palpitations	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Tachycardia	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Syngomyelia	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	6 (8.5)	2 (2.8)	0	0	0	0	9 (11.3)	2 (5.6)	0	0	0	0	2 (5.6)
Deafness unilateral	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Ras pruritus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mediastinitis	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Middle ear inflammation	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Motion sickness	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Vertigo	3 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (4.2)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Endocrine disorders	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	13 (18.3)	3 (4.2)	0	0	0	0	16 (22.5)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Conjunctival haemorrhage	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Diplopia	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Dry eye	6 (8.5)	0	0	0	0	0	6 (8.5)	0	0	0	0	0	0
Eye irritation	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Ocular discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Photophobia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	6 (8.5)	1 (1.4)	0	0	0	0	7 (9.9)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	22 (31.0)	28 (39.4)	4 (5.6)	0	0	0	54 (76.1)	18 (50.0)	6 (16.7)	1 (2.8)	0	0	25 (69.4)
Abdominal discomfort	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	2 (5.6)	0	0	0	0	2 (5.6)
Abdominal distension	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Abdominal pain	6 (8.5)	0	0	0	0	0	6 (8.5)	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0	0	6 (16.7)
Abdominal pain lower	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	3 (4.2)	3 (4.2)	0	0	0	0	6 (8.5)	7 (19.4)	0	0	0	0	7 (19.4)
Anal inflammation	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Anal pruritus	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=71)					Placebo + Fulvestrant (N=36)					Total n (%)		
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Aphthous ulcer	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Ascites	0	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Constipation	17 (23.9)	1 (1.4)	0	0	0	0	17 (23.9)	7 (19.4)	0	0	0	0	0
Dental caries	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	1 (2.8)	0	0	0	0
Diarrhoea	18 (25.4)	7 (9.9)	0	0	0	0	25 (35.2)	5 (13.9)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0
Dry mouth	8 (11.3)	0	0	0	0	0	8 (11.3)	3 (8.3)	1 (2.8)	0	0	0	0
Dyspepsia	2 (2.8)	5 (7.0)	0	0	0	0	7 (9.9)	2 (5.6)	0	0	0	0	0
Dysphagia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Enteritis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Epigastric discomfort	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Flatulence	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Food poisoning	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0
Gastritis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal sounds abnormal	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Gastroesophageal reflux disease	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	4 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Glossitis	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Glossodynia	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0
Lip blister	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0
Nausea	21 (29.6)	8 (11.3)	1 (1.4)	0	0	0	30 (42.3)	13 (36.1)	1 (2.8)	0	0	0	0
Odynophagia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Oesophageal stenosis	0	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	0
Oral pain	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	0	4 (5.6)	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Pruritus	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Serous otitis media	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Sensitivity of teeth	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	11 (15.5)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	16 (22.5)	2 (5.6)	0	0	0	0	0
Toothache	1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	5 (7.0)	0	0	0	0	0	0
Vomiting	17 (23.9)	6 (8.5)	1 (1.4)	0	0	0	24 (33.8)	7 (19.4)	2 (5.6)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	30 (42.3)	19 (26.8)	0	0	0	0	51 (71.8)	17 (47.2)	8 (22.2)	1 (2.8)	0	0	0
Asthenia	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	4 (5.6)	4 (11.1)	0	0	0	0	0
Axillary pain	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Chest pain	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	1 (2.8)	3 (8.3)	0	0	0	0
Chills	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Disease progression	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Facial pain	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Fatigue	18 (25.4)	10 (14.1)	0	0	0	0	28 (39.4)	8 (22.2)	3 (8.3)	0	0	0	0
Influenza like illness	6 (8.5)	3 (4.2)	0	0	0	0	9 (12.7)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0
Injection site bruising	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Injection site discomfort	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Injection site erythema	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Injection site induration	4 (5.6)	0	0	0	0	0	4 (5.6)	5 (13.9)	0	0	0	0	0
Injection site pain	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Injection site paraesthesia	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Injection site pruritus	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	5 (7.0)	3 (8.3)	0	0	0	0	0
Injection site reaction	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Localised oedema	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	5 (7.0)	0	0	0	0	0	0
Malaise	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	5 (7.0)	1 (2.8)	0	0	0	0	0
Mucosal inflammation	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied. Percentages are calculated in reference to N. Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023.P3.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=71)					Placebo + Fulvestrant (N=36)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Oedema	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Oedema peripheral	6 (8.5)	2 (2.8)	0	0	0	0	8 (11.3)	0	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Pain	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	5 (7.0)	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Peripheral swelling	3 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0	5 (13.9)
Pruritus	13 (18.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	14 (19.7)	5 (13.9)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Tenderness	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic failure	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Jaundice	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Constrast media allergy	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Hypersensitivity	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	15 (21.1)	25 (35.2)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	44 (62.0)	6 (16.7)	6 (16.7)	1 (2.8)	0	0	0	13 (36.1)
Breast cellulitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Bronchitis	0	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Cellulitis	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	5 (7.0)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Cystitis	2 (2.8)	3 (4.2)	0	0	0	0	5 (7.0)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Enterococcal infections	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eye infection	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Fungal infection	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Furuncle	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Genital herpes	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Gingivitis	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes simplex	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Herpes virus infection	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hordeolum	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	0	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)	2 (5.6)	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Lip infection	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	0	4 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Mastitis	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Mastoiditis	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Meningitis aseptic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	8 (11.3)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	13 (18.3)	3 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Oral herpes	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Otitis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Parotitis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	3 (8.3)
Pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Pyelonephritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash pustular	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	3 (4.2)	2 (2.8)	0	0	0	0	5 (7.0)	0	0	0	0	0	0	0
Skin infection	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Tinea pedis	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Tooth abscess	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	0	4 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	5 (7.0)	8 (11.3)	1 (1.4)	0	0	0	14 (19.7)	2 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	4 (11.1)
Urinary tract infection	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	0	4 (5.6)	1 (2.8)	2 (5.6)	0	0	0	0	3 (8.3)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.P3.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=71)						Placebo + Fulvestrant (N=36)						Total n (%)
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	
Vaginal infection	0 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Viral infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Vulvovaginal candidiasis	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (9.9)	4 (5.6)	0	0	0	0	11 (15.5)	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	3 (8.3)
Ankle fracture	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Arthropod bite	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Contusion	4 (5.6)	0	0	0	0	0	4 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Fall	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	2 (5.6)
Heat illness	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Humerus fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Laceration	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Ligament sprain	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Limb crushing injury	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Skin abrasion	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Thermal burn	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Investigations	6 (8.5)	9 (12.7)	13 (18.3)	7 (9.9)	0	0	35 (49.3)	1 (2.8)	4 (11.1)	0	0	0	5 (13.9)
Alanine aminotransferase increased	3 (4.2)	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	6 (8.5)	0	0	0	0	0	6 (8.5)
Aspartate aminotransferase increased	4 (5.6)	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	8 (11.3)	0	0	0	0	0	8 (11.3)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.2)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Blood bilirubin increased	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Blood cholesterol increased	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Blood urea increased	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Blood uric acid increased	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Blood uric acid decreased	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Lymphocyte count decreased	0	3 (4.2)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (4.2)
Neutrophil count decreased	0	4 (5.6)	8 (11.3)	6 (8.5)	0	0	18 (25.4)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	2 (5.6)
Neutrophil count increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	7 (9.9)	0	0	0	0	0	7 (9.9)	0	0	0	0	0	7 (9.9)
Transaminases increased	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Viral test positive	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Weight decreased	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Weight increased	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
White blood cell count decreased	3 (4.2)	11 (15.5)	13 (18.3)	1 (1.4)	0	0	28 (39.4)	0	2 (5.6)	0	0	0	2 (5.6)
Metabolism and nutrition disorders	16 (22.5)	5 (7.0)	2 (2.8)	0	0	0	23 (32.4)	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0	0	8 (22.2)
Decreased appetite	12 (16.9)	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	15 (21.1)	4 (11.1)	1 (2.8)	0	0	0	5 (13.9)
Dehydration	0	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Diabetes mellitus	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Hyperglycaemia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Hypoalbuminaemia	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Hypocalcaemia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Hypoglycaemia	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Hyperkalaemia	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (4.2)
Hypomagnesaemia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Hyponatremia	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Vitamin B12 deficiency	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	28 (39.4)	16 (22.5)	1 (1.4)	0	0	0	45 (63.4)	13 (36.1)	8 (22.2)	2 (5.6)	0	0	23 (63.9)
Arthralgia	15 (21.1)	3 (4.2)	0	0	0	0	18 (25.4)	5 (13.9)	3 (8.3)	0	0	0	8 (22.2)
Arthritis	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	4 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_P3_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Peri-/peri-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991)					Placebo + Fulvestrant (N=36)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Back pain	13 (18.3)	6 (8.5)	1 (1.4)	0	0	0	20 (28.2)	5 (13.9)	3 (8.3)	2 (5.6)	0	0	0	10 (27.8)
Bone pain	8 (11.3)	2 (2.8)	0	0	0	0	10 (14.1)	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	3 (8.3)
Exostosis	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Flank pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Groin pain	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Joint stiffness	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Limb discomfort	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Muscle spasms	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	4 (5.6)	3 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Muscle tightness	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Muscle twitching	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Muscular weakness	3 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Musculoskeletal chest pain	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	5 (7.0)	0	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Musculoskeletal pain	5 (7.0)	3 (4.2)	0	0	0	0	8 (11.3)	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	3 (8.3)
Musculoskeletal stiffness	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Myalgia	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	4 (11.1)	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Neck pain	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Osteonecrosis of jaw	4 (5.6)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	9 (12.7)	2 (5.6)	3 (8.3)	1 (2.8)	0	0	0	6 (16.7)
Pain in extremity	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	2 (5.6)	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Pain in jaw	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Periarthritis	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Plantar fasciitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Rotator cuff syndrome	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Spinal pain	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Tendonitis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	0	3 (8.3)
Carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Cervicalgia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Melanocytic naevus	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Meningioma	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Nervous system disorders	21 (29.6)	11 (15.5)	3 (4.2)	0	0	0	35 (49.3)	11 (30.6)	6 (16.7)	2 (5.6)	0	0	0	19 (52.8)
Amnesia	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Aphasia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Balance disorder	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Cauda equina syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Dizziness	10 (14.1)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	12 (16.9)	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0	0	0	6 (16.7)
Dysgeusia	5 (7.0)	2 (2.8)	0	0	0	0	7 (9.9)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Facial paralysis	16 (22.5)	5 (7.0)	1 (1.4)	0	0	0	22 (31.0)	7 (19.4)	3 (8.3)	0	0	0	0	10 (27.8)
Headache	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Hypersomnia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Hypoesthesia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Lethargy	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Loss of consciousness	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Migraine	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (2.8)	0	0	0	2 (5.6)
Migraine with aura	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Neuralgia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Neuropathy peripheral	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Optic neuritis	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Paraesthesia	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	5 (7.0)	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	3 (8.3)
Peripheral sensory neuropathy	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Restless legs syndrome	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Sciatica	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Somnolence	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023_P3_3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=711)						Placebo + Fulvestrant (N=306)						Total n (%)
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	
Speech disorder	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Syncope	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Vocal cord paralysis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vocal cord paresis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Product issues	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Device connection issue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Device occlusion	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Psychiatric disorders	13 (18.3)	5 (7.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	20 (28.2)	5 (13.9)	2 (5.6)	0	0	0	7 (19.4)
Affect lability	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Agitation	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Anxiety	4 (5.6)	2 (2.8)	0	0	0	0	6 (8.5)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Confusional state	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Depressed mood	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Depression	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	1 (2.8)	0	0	0	0	4 (11.1)
Insomnia	7 (9.9)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0	0	12 (16.9)	3 (8.3)	1 (2.8)	0	0	0	4 (11.1)
Libido decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mood swings	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Panic attack	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Psychotic disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Restlessness	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Sleep disorder	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Stress	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Renal and urinary disorders	3 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (4.2)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Hydruria	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Hematuria	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Micturition urgency	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Urine odour abnormal	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Reproductive system and breast disorders	7 (9.9)	7 (9.9)	0	0	0	0	14 (19.7)	0	2 (5.6)	0	0	0	2 (5.6)
Breast pain	5 (7.0)	1 (1.4)	0	0	0	0	6 (8.5)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Menorrhagia	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Ovarian cyst	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Pelvic pain	1 (1.4)	3 (4.2)	0	0	0	0	4 (5.6)	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Perineal pain	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Vaginal discharge	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Vaginal haemorrhage	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Vulvovaginal dryness	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Vulvovaginal pruritus	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	23 (32.4)	9 (12.7)	0	0	0	0	32 (45.1)	7 (19.4)	4 (11.1)	1 (2.8)	0	0	12 (33.3)
Allergic sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Cough	15 (21.1)	0	0	0	0	0	15 (21.1)	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0	0	6 (16.7)
Dyspnoea	5 (7.0)	1 (1.4)	0	0	0	0	6 (8.5)	2 (5.6)	0	0	0	0	3 (8.3)
Epistaxis	4 (5.6)	0	0	0	0	0	4 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Haemoptysis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Lung infiltration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Nasal dryness	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Nasal pruritus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Crocharyngeal pain	12 (16.9)	3 (4.2)	0	0	0	0	15 (21.1)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Pharyngeal inflammation	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	3 (8.3)	1 (2.8)	0	0	0	4 (11.1)
Pleural effusion	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=71)					Placebo + Fulvestrant (N=36)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Productive cough	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Rhinitis allergic	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Rhinorrhoea	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	4 (5.6)	0	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Sinus congestion	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Sinus pain	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Sneezing	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Throat irritation	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Wheezing	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	31 (43.7)	9 (12.7)	0	0	0	0	40 (56.3)	5 (13.9)	1 (2.8)	0	0	0	0	6 (16.7)
Alopecia	13 (18.3)	0	0	0	0	0	13 (18.3)	2 (5.6)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Blister	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Cold sweat	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Dermatitis	6 (8.5)	1 (1.4)	0	0	0	0	7 (9.9)	0	0	0	0	0	0	7 (19.4)
Dry skin	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Eczema	4 (5.6)	0	0	0	0	0	4 (5.6)	0	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Erythema nodosum	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Hyperhidrosis	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Nail ridging	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Night sweats	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	2 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Onychomadesis	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Pain of skin	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Pain-plantar erythrodysesthesia syndrome	3 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0	3 (8.3)
Pruritus	8 (11.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	9 (12.7)	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	3 (8.3)
Pruritus generalised	8 (11.3)	1 (1.4)	0	0	0	0	9 (12.7)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Rash	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Rash erythematous	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	4 (5.6)	0	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Rash maculo-papular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin fissures	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	4 (5.6)	0	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Skin lesion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Toxic skin eruption	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Urticaria	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Surgical and medical procedures	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Dental care	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Wound drainage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	12 (16.9)	7 (9.9)	1 (1.4)	0	0	0	20 (28.2)	2 (5.6)	6 (16.7)	0	0	0	0	8 (22.2)
Flushing	2 (2.8)	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)
Haematoma	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Hot flush	8 (11.3)	4 (5.6)	0	0	0	0	12 (16.9)	2 (5.6)	4 (11.1)	0	0	0	0	6 (16.7)
Hypertension	1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0	0	5 (7.0)	0	0	0	0	0	0	5 (13.9)
Hypotension	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Lymphoedema	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	3 (4.2)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	4 (11.1)
Subclavian vein thrombosis	1 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
Vena cava thrombosis	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied. Percentages are calculated in reference to N. Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.P3.3001.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=71)						Placebo + Fulvestrant (N=36)					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
Any AE	1 (1.4)	3 (4.2)	6 (8.5)	3 (4.2)	2 (2.8)	15 (21.1)	0	4 (11.1)	3 (8.3)	0	0	7 (19.4)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Febrile neutropenia	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Diplopia	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Nausea	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Oesophageal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
General disorders and administration site conditions	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)	5 (7.0)	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	2 (5.6)
Disease progression	0	0	0	0	2 (2.8)	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Malaise	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)
Pyrexia	2 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Hepatic failure	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	0	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	4 (5.6)	0	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	3 (8.3)
Cellulitis	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Influenza	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Meningitis aseptic	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	2 (5.6)
Pyelonephritis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Urinary tract infection	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)
Heat illness	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Humerus fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)
Investigations	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Cauda equina syndrome	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Facial paralysis	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Vocal cord paresis	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
Psychiatric disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychotic disorder	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.P3.3001.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Palbociclib (PD-0332991) Population Pre/Peri-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=71)										Placebo + Fulvestrant (N=36)				
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	
Any AE	0	2 (2.8)	3 (4.2)	0	0	0	5 (7.0)	0	0	0	0	0	0	0	
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0	0	0	3 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	
Anaemia	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	
Neutropenia	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	
Thrombocytopenia	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	
Gastrointestinal disorders	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	
Ascites	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	
Investigations	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.P3.3001.4
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Fulvestrant by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=71)						Placebo + Fulvestrant (N=36)						
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Any AE	0	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (2.8)	0	5 (7.0)	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Anaemia	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Ascites	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Table 1023.P3.3001.5
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

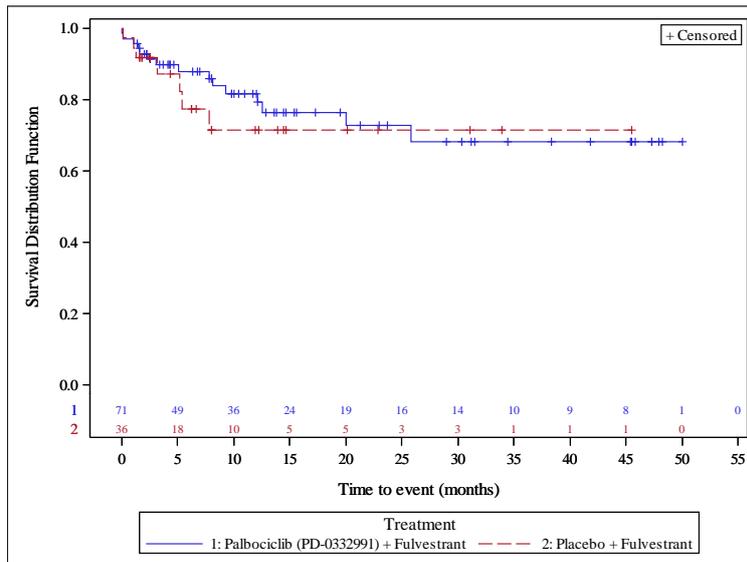
Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=71)					Placebo + Fulvestrant (N=36)					Total n (%)		
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)		Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Any AE	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anaemia	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Ascites	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Figure 1023.P3.3002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
 As Treated Population

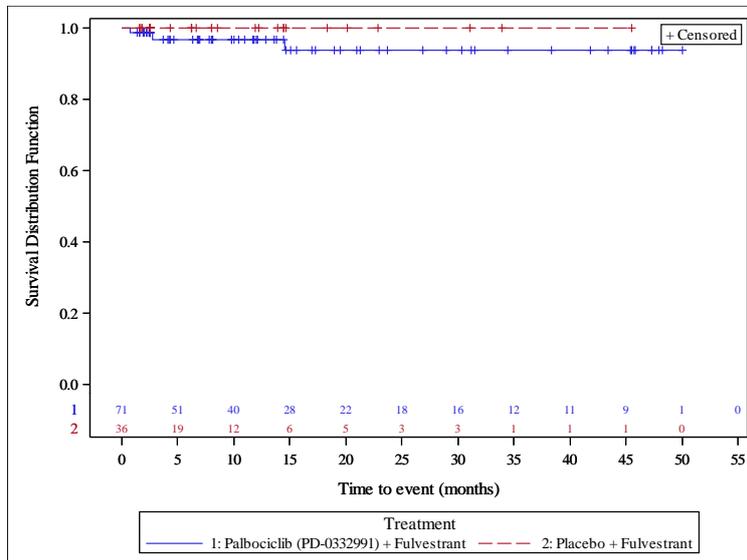
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3002.5
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant
 As Treated Population

Version: Final

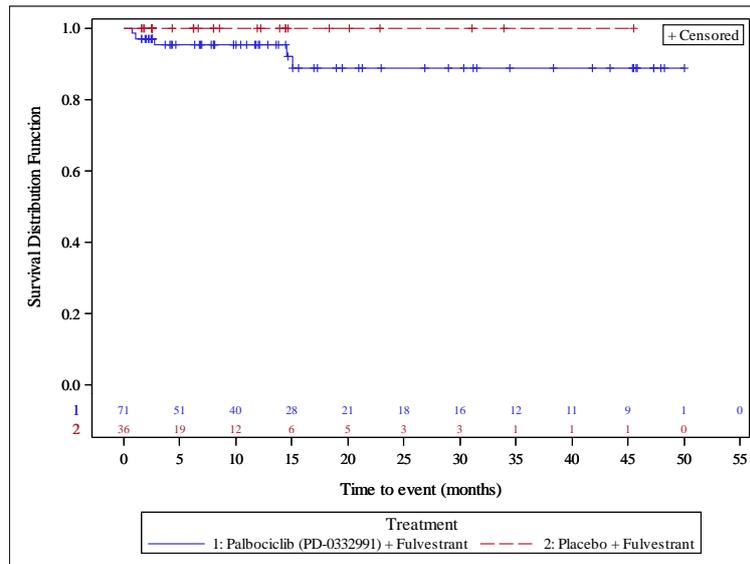


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

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

Figure 1023.P3.3002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo
 As Treated Population

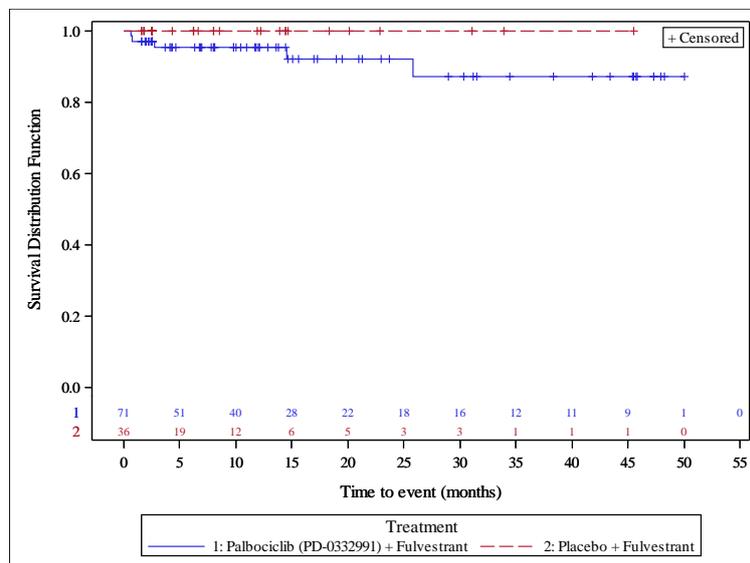
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3002.4
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Fulvestrant
 As Treated Population

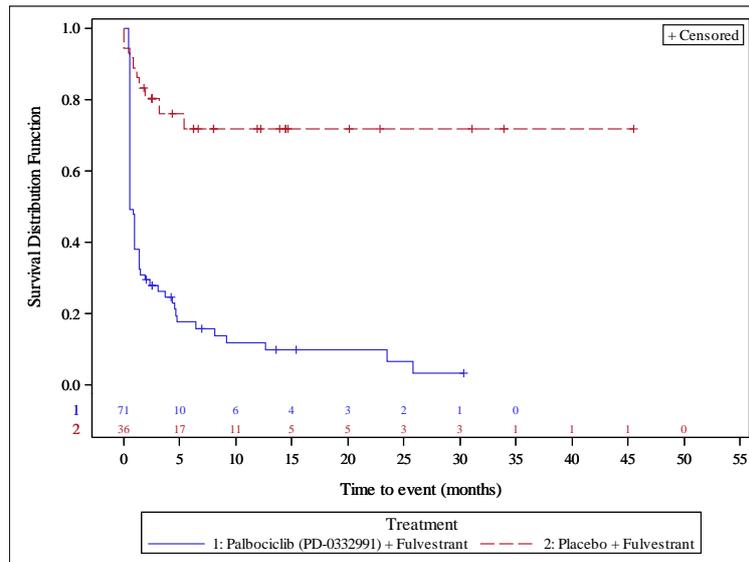
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3)
 As Treated Population

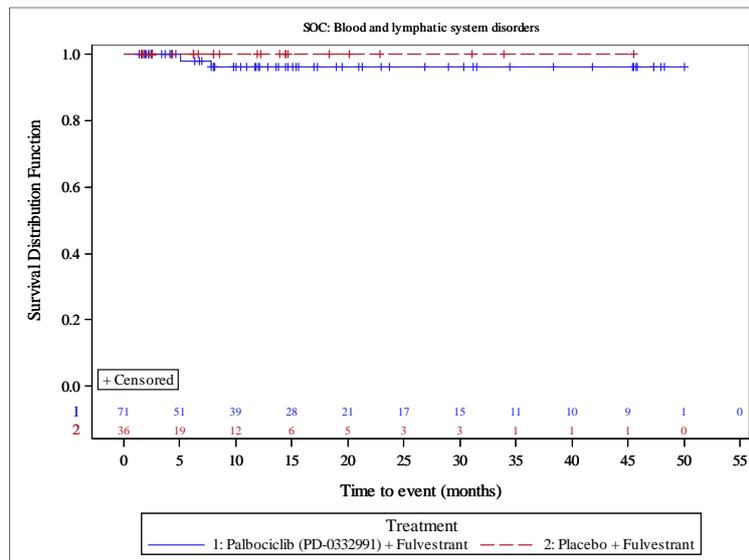
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

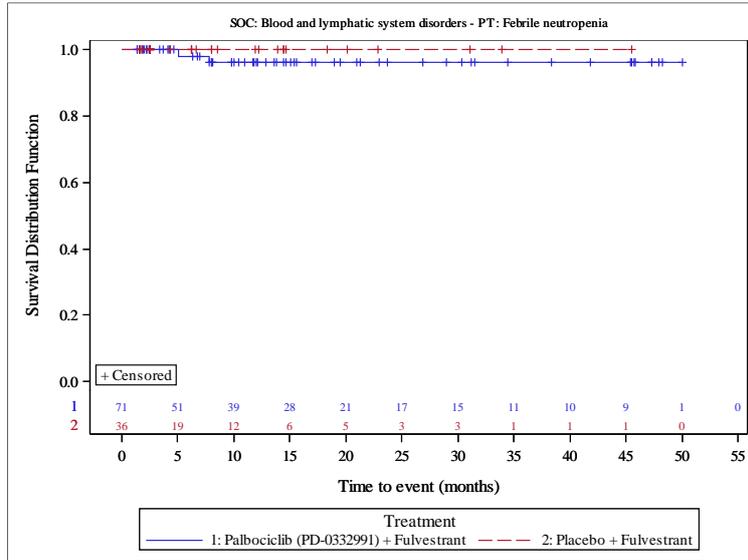
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

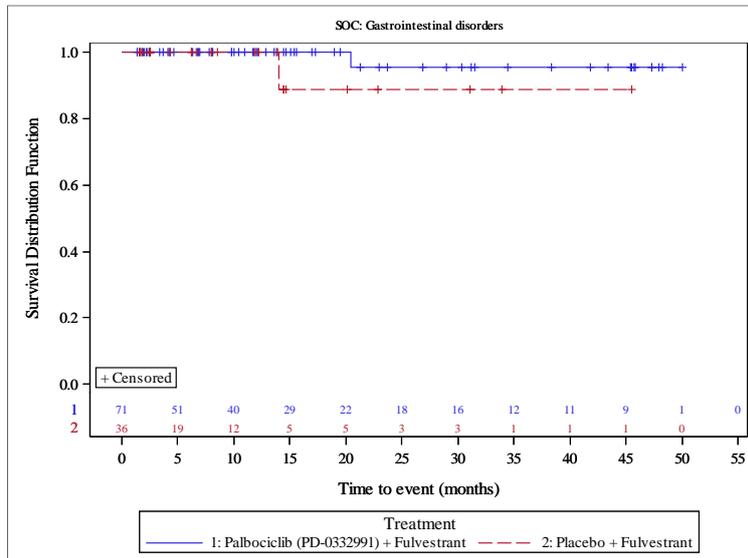
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

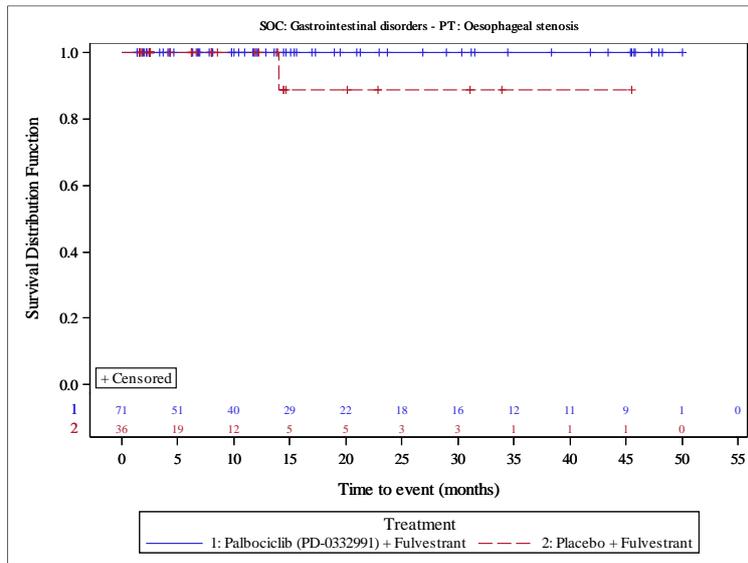
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

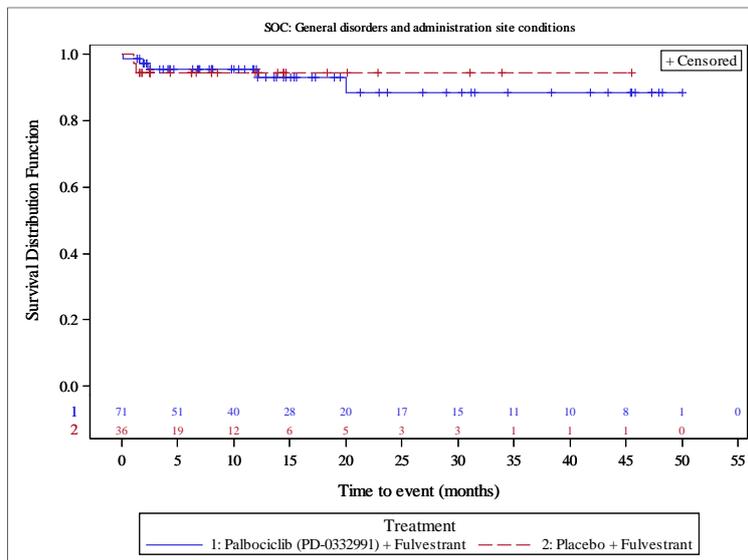
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

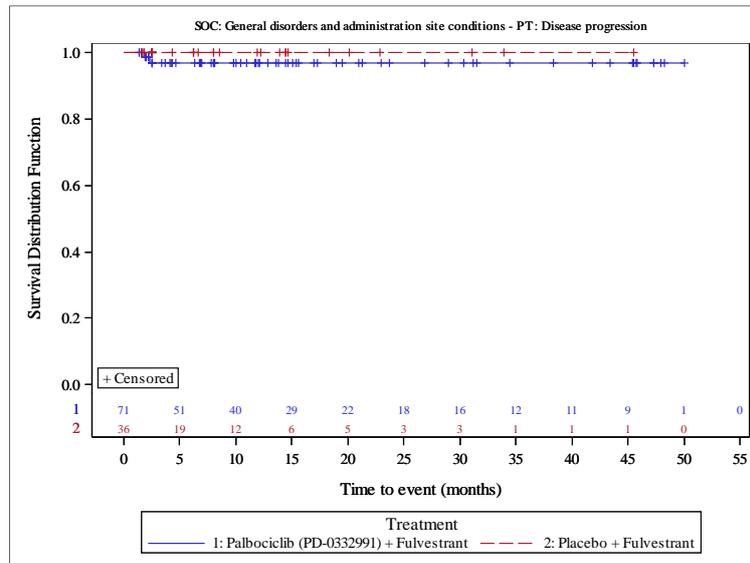
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

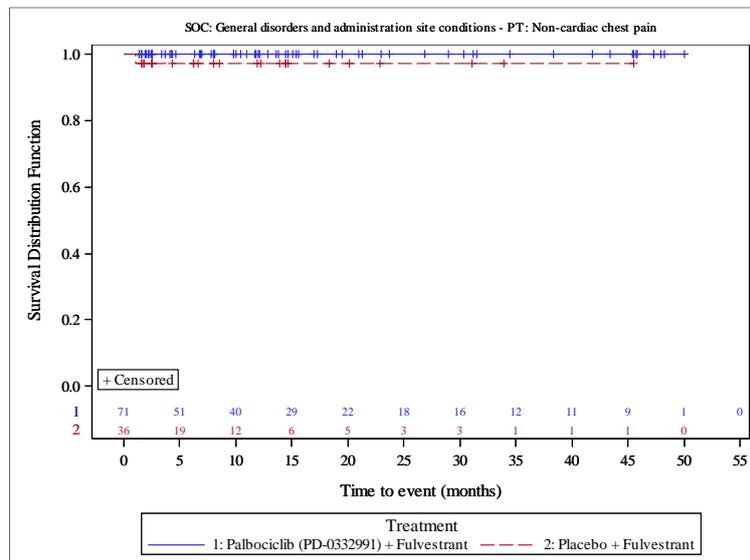
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

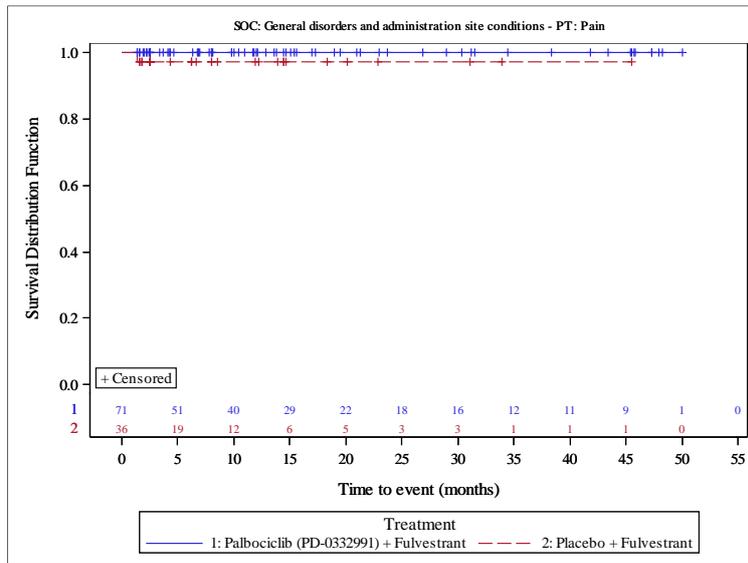
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

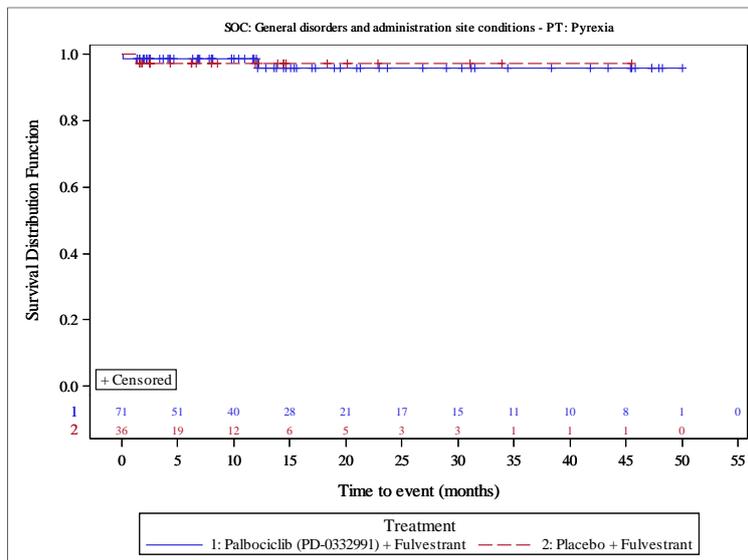
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

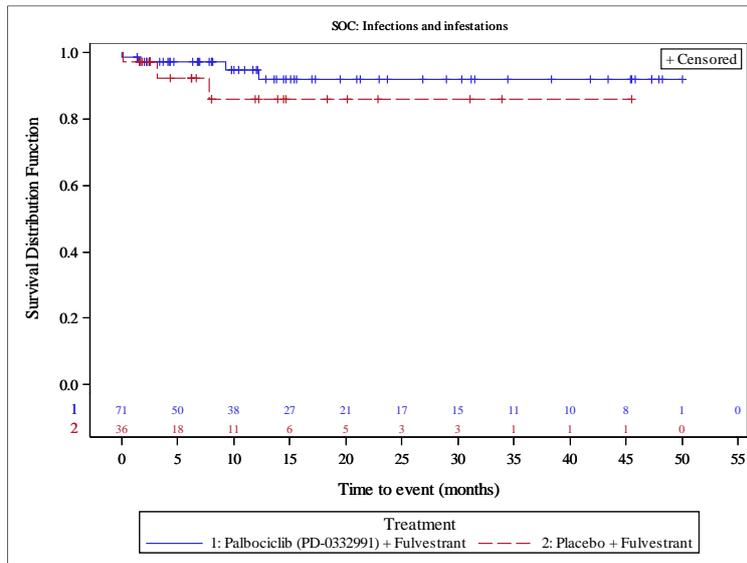
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

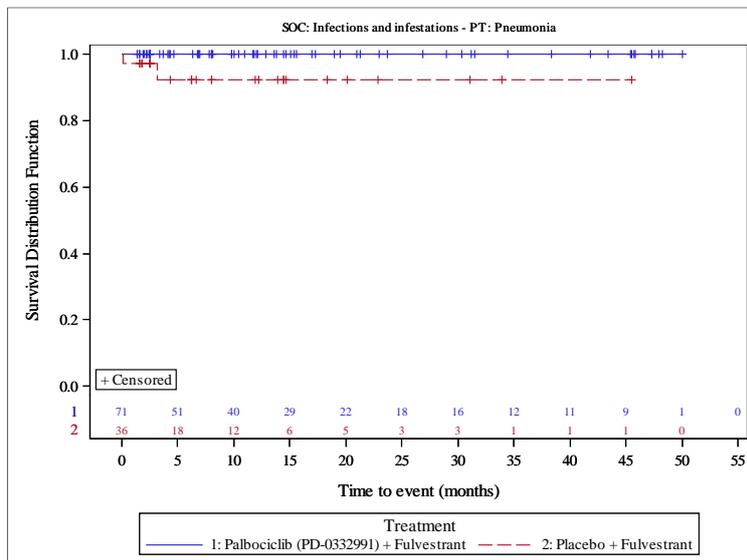
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

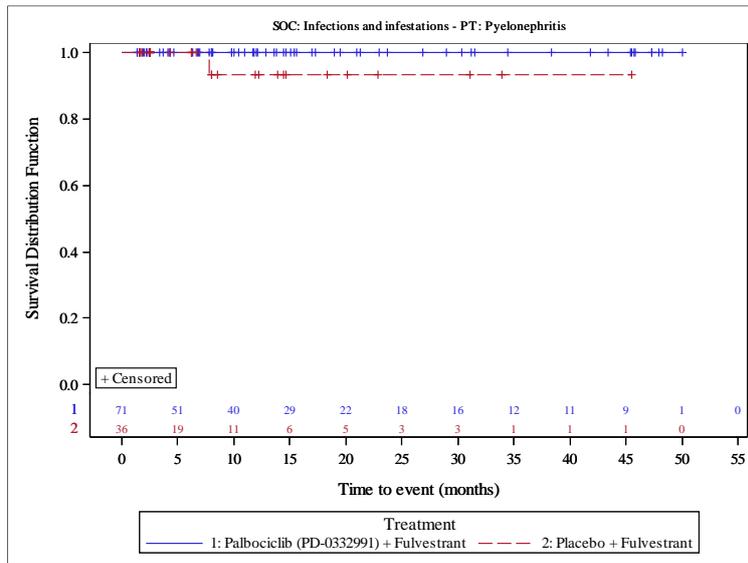
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

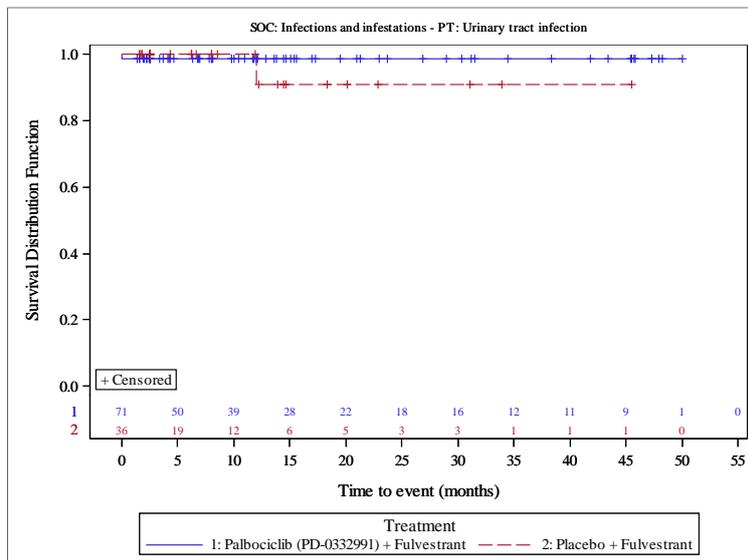
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

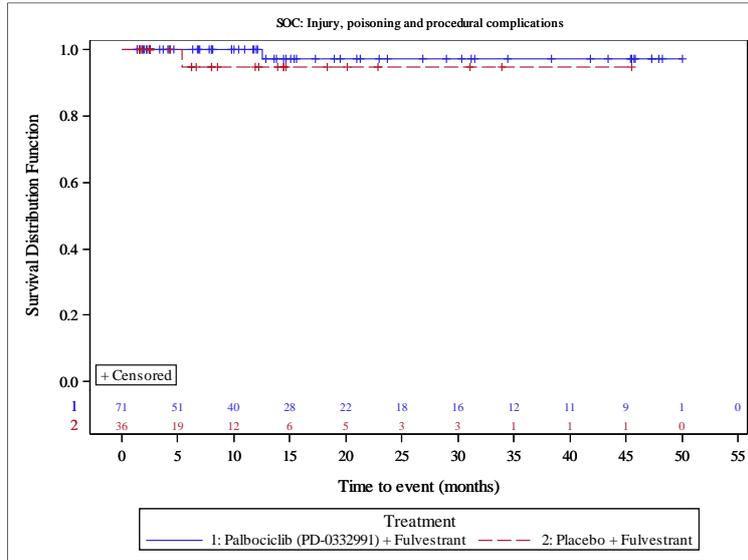
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

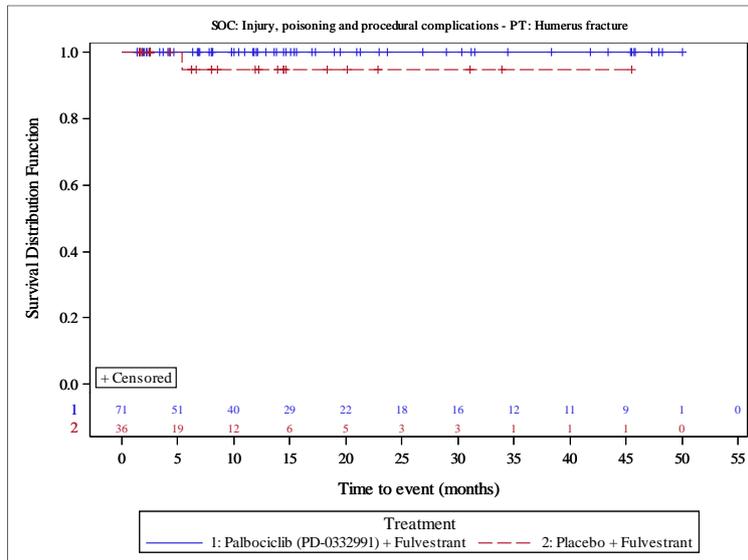
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

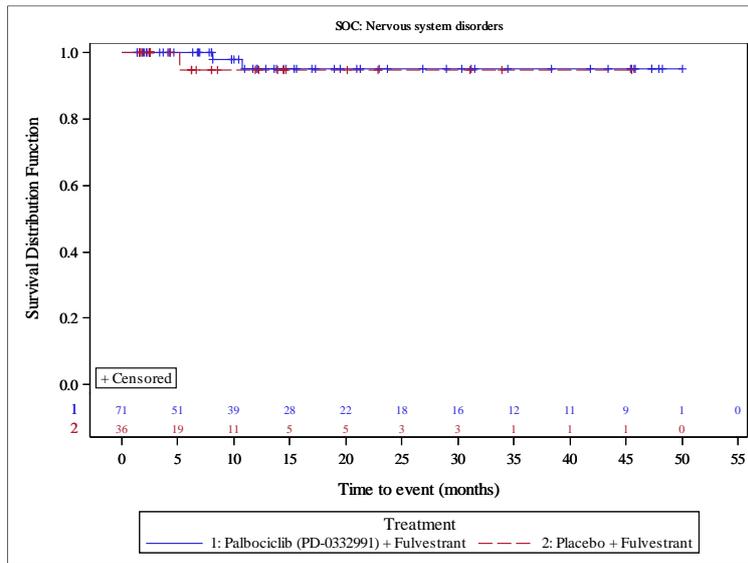
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.2

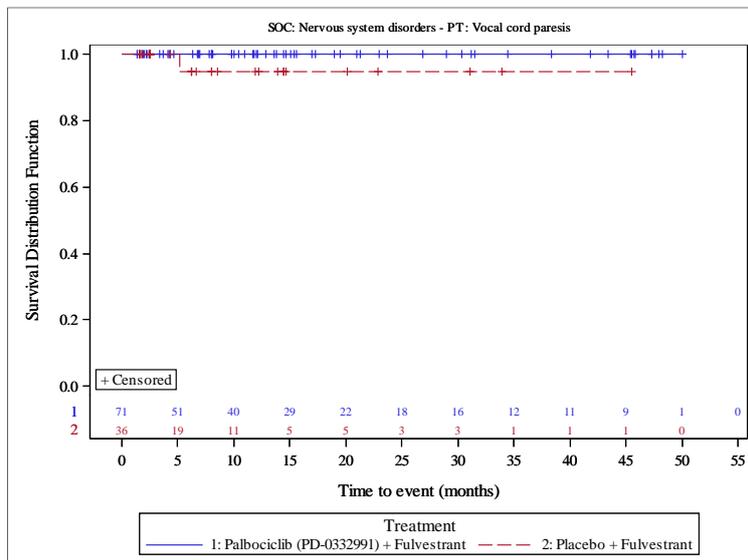
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

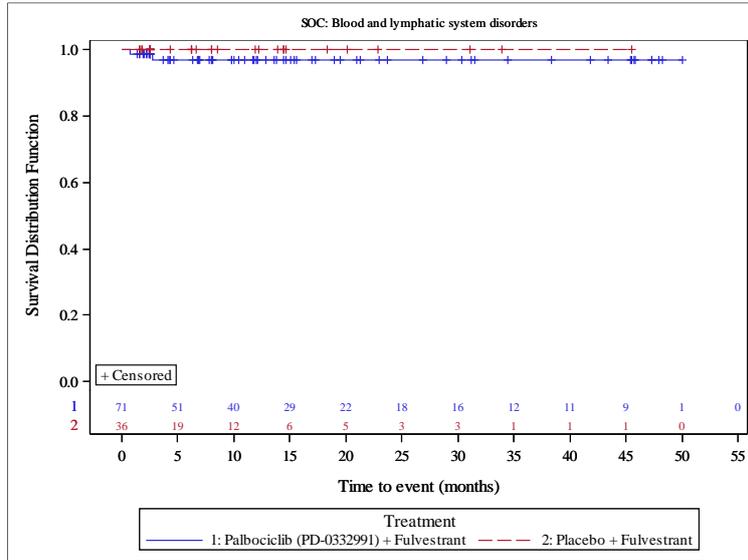
Figure 1023.P3.3003.6

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events Leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

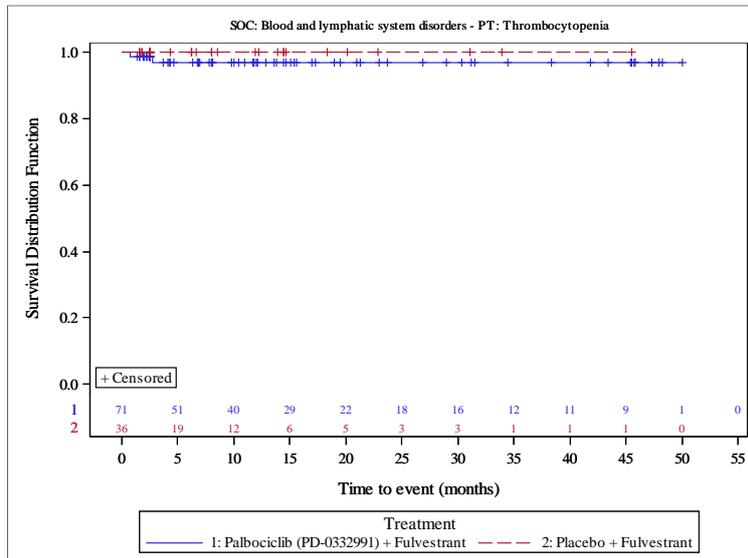
Figure 1023.P3.3003.6

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events Leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

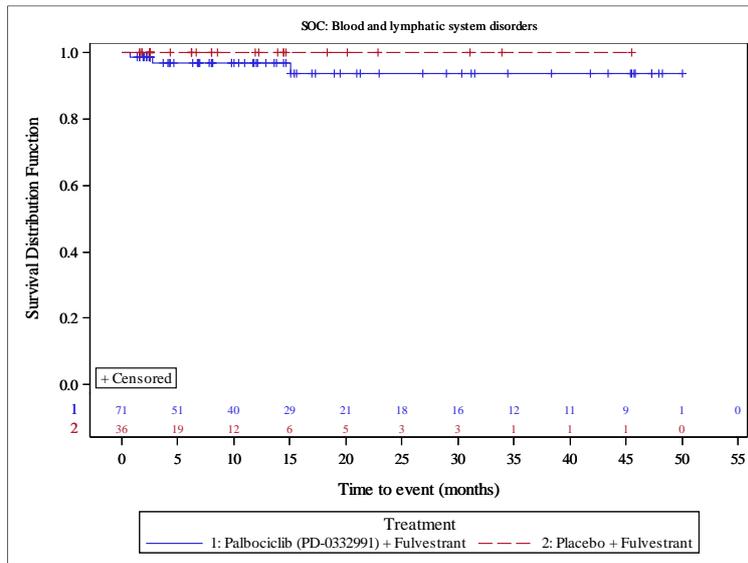
Figure 1023.P3.3003.4

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events Leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

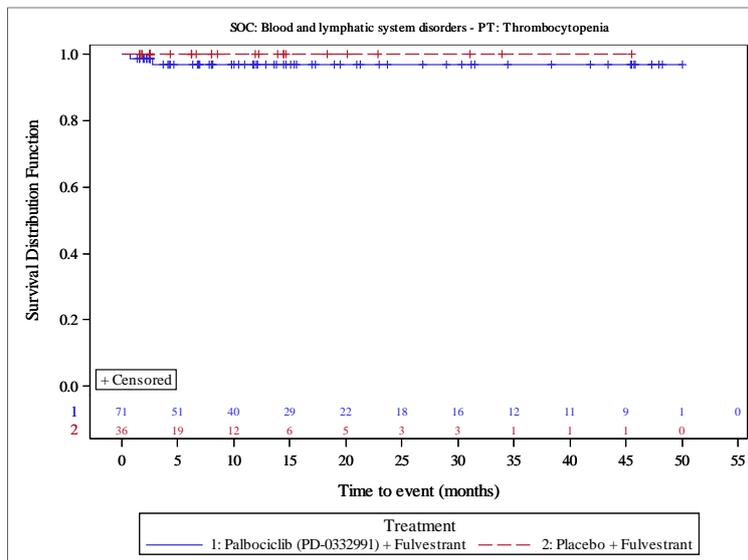
Figure 1023.P3.3003.4

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events Leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

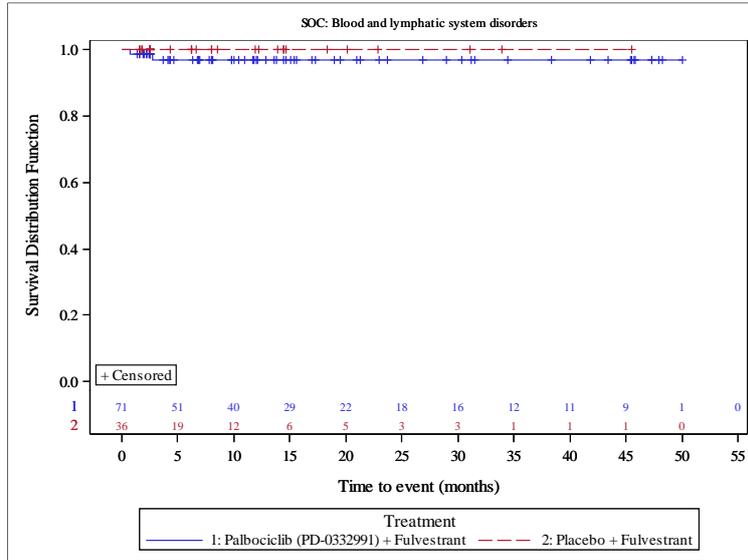
Figure 1023.P3.3003.5

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events leading to Discontinuation of Fulvestrant with Incidence \geq 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

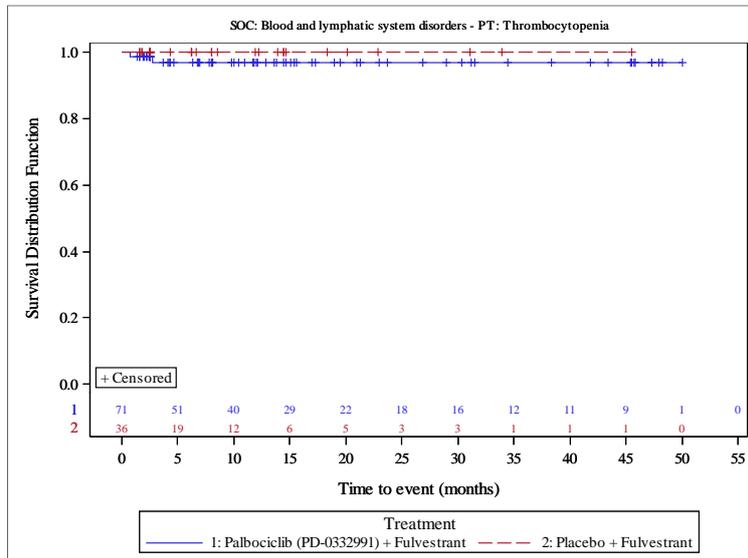
Figure 1023.P3.3003.5

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events leading to Discontinuation of Fulvestrant with Incidence \geq 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

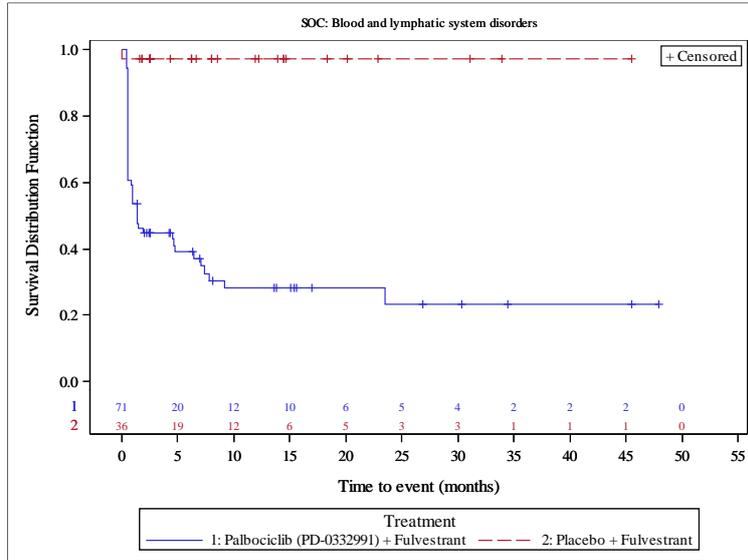
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

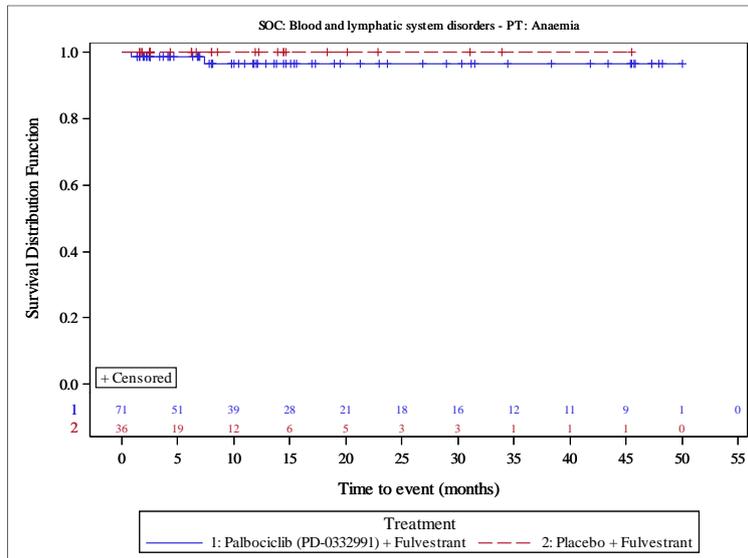
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

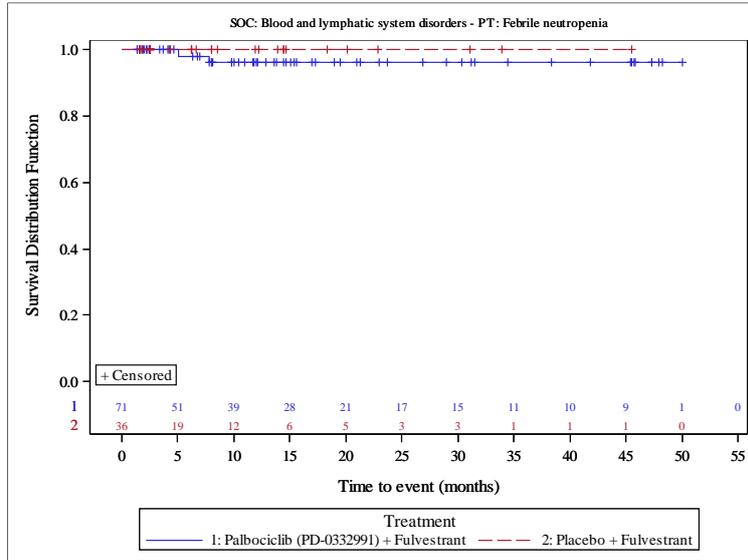
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

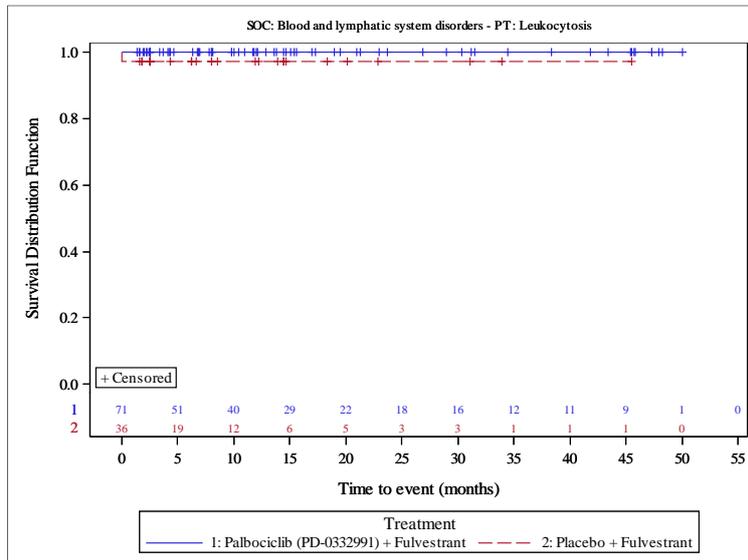
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

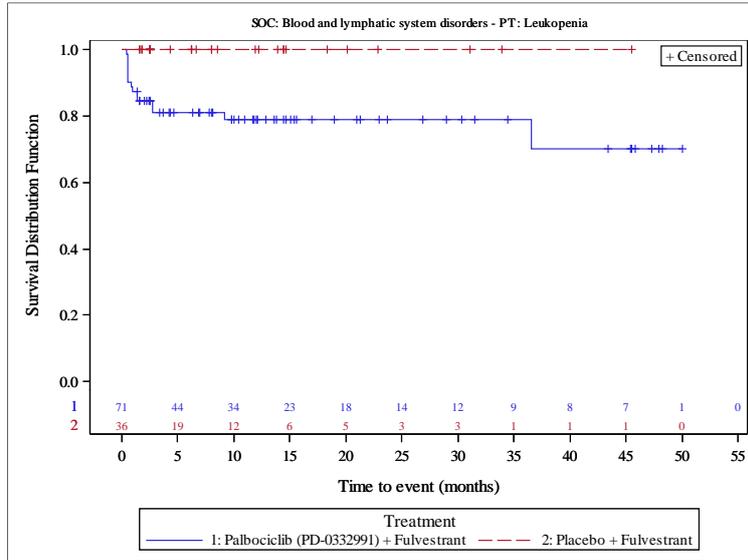
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

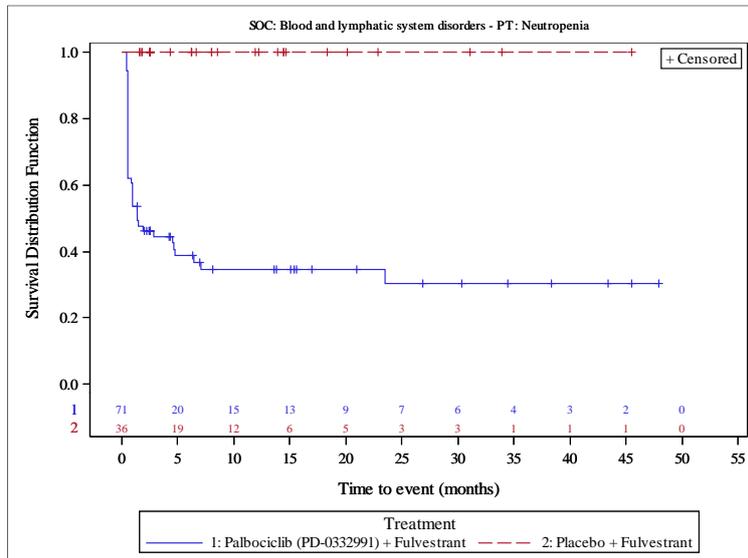
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

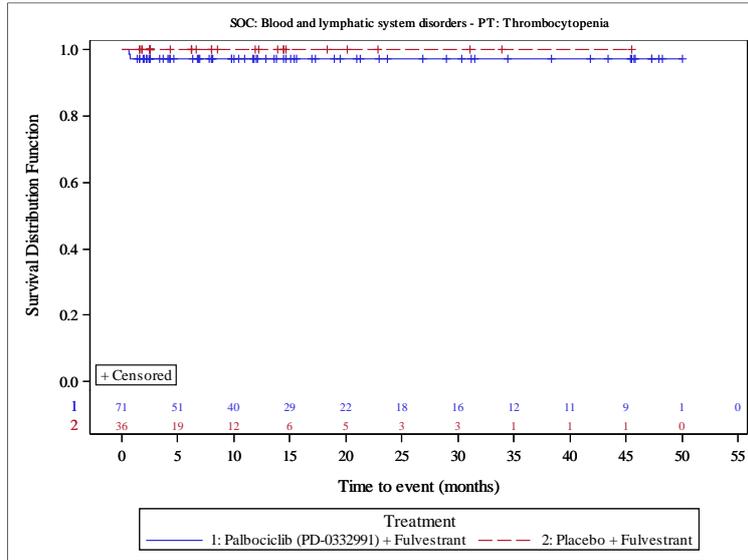
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

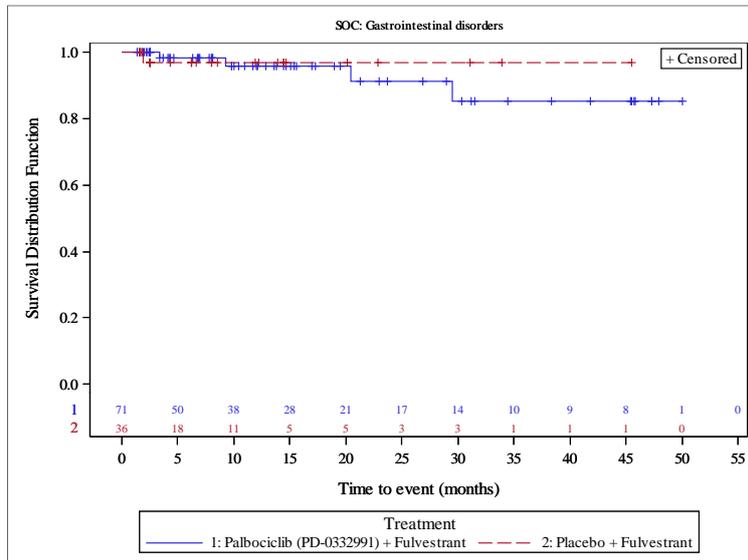
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

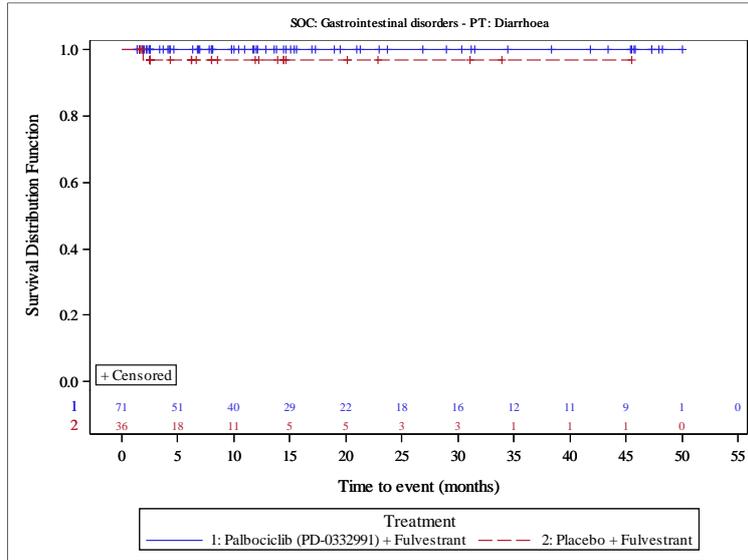
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

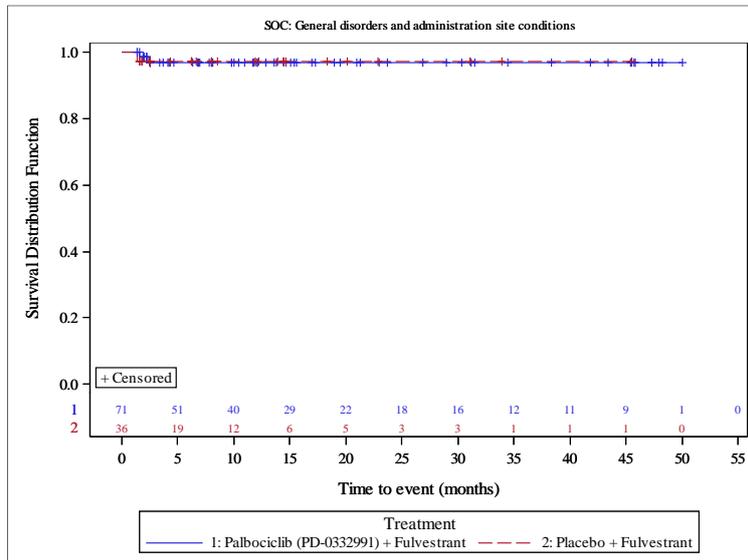
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

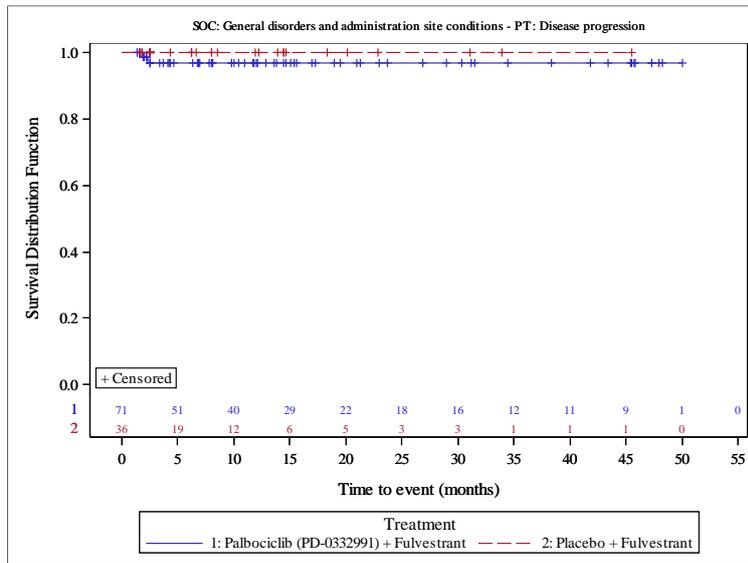
Figure 1023.P3.3003.3

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

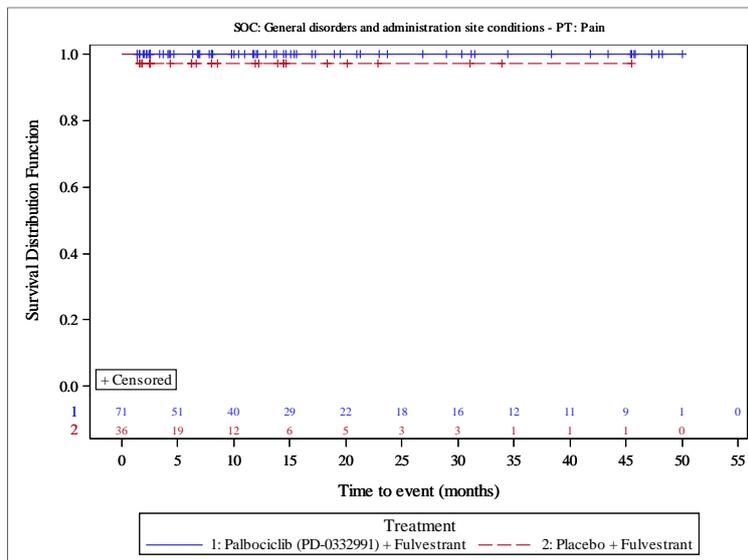
Figure 1023.P3.3003.3

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

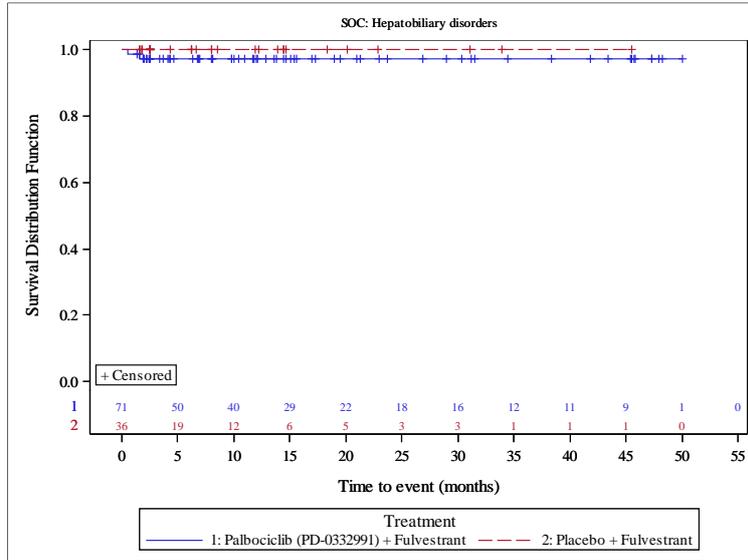
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

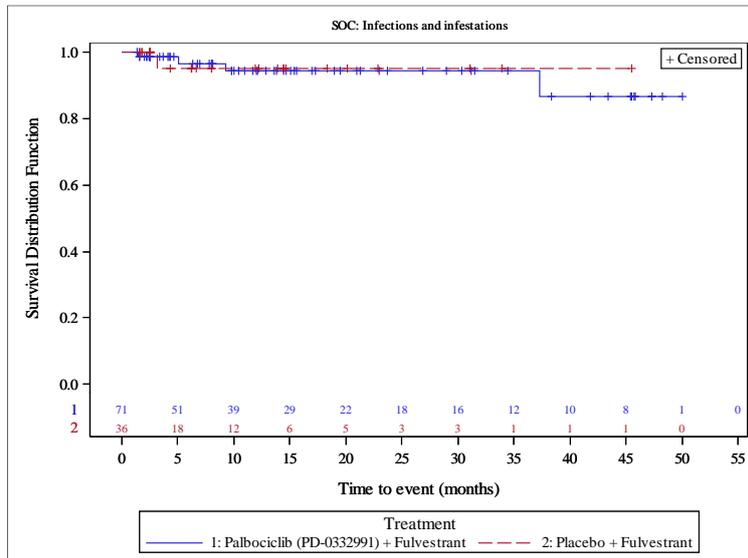
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

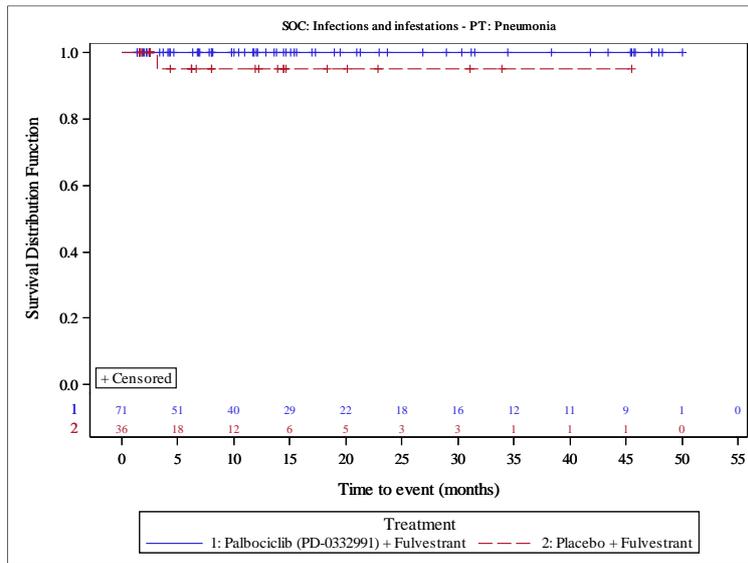
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

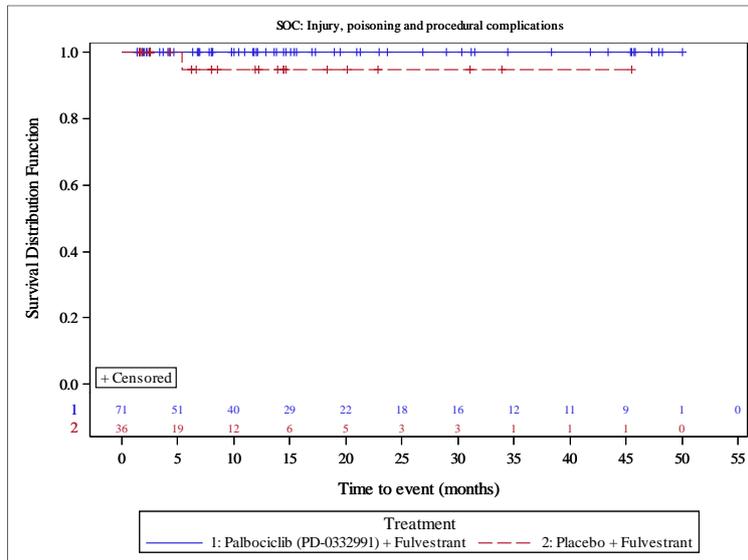
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

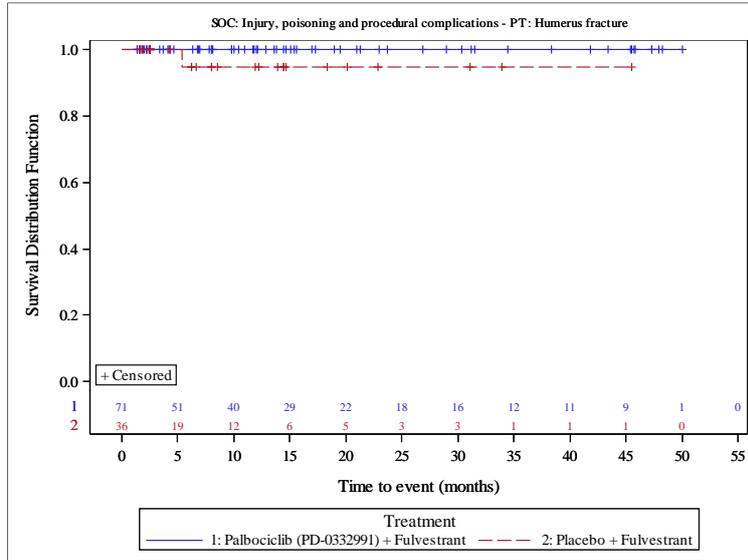
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

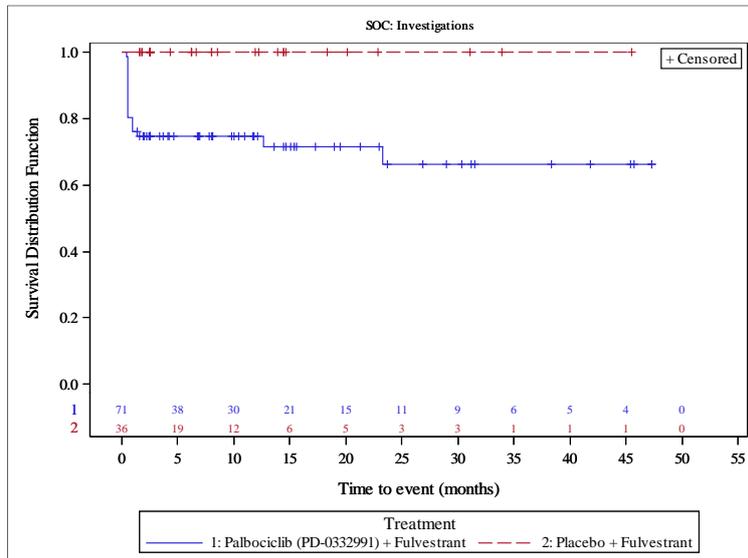
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

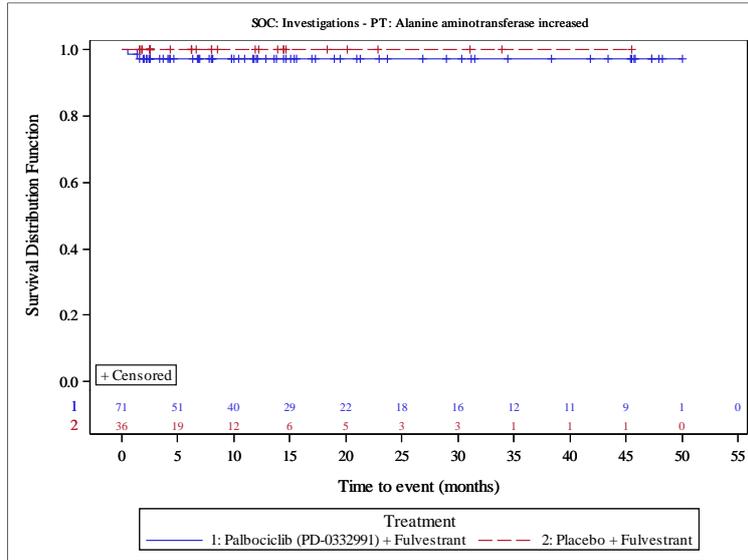
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

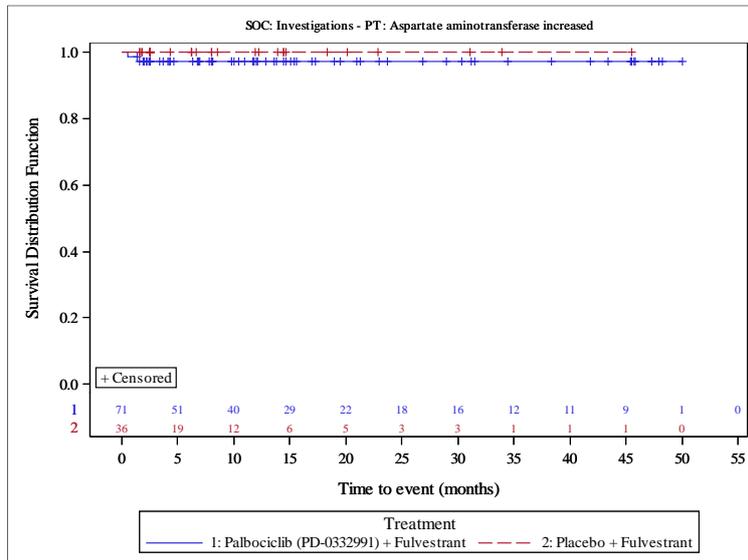
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

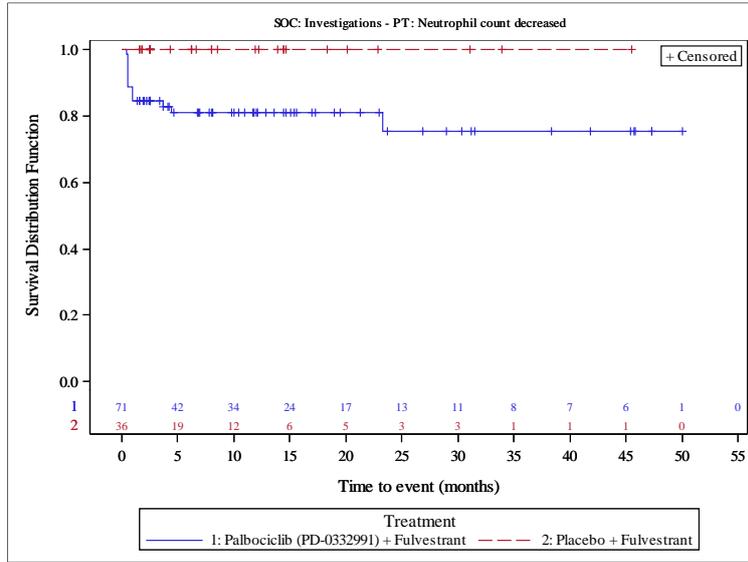
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

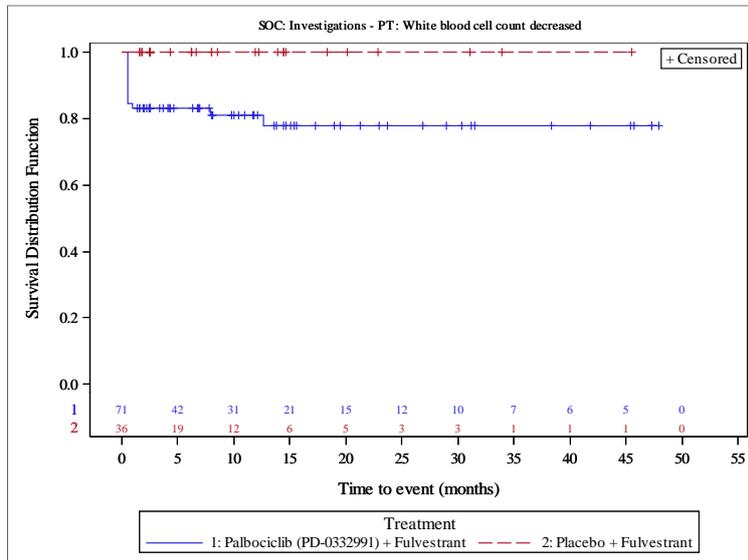
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

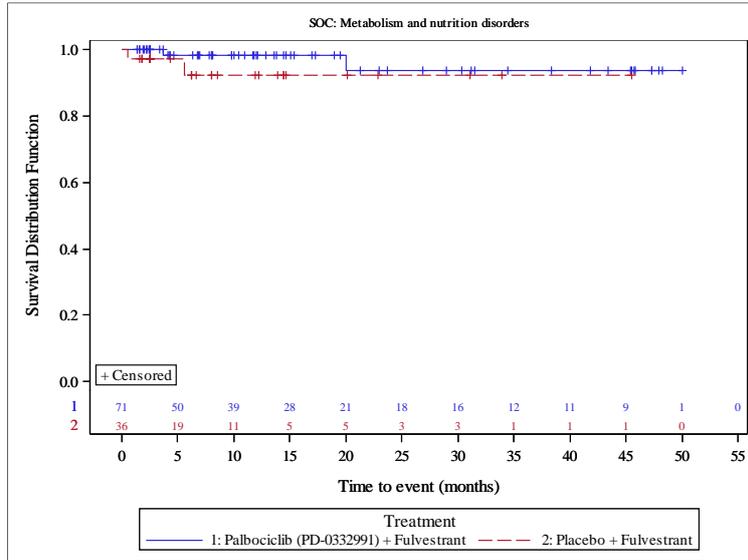
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

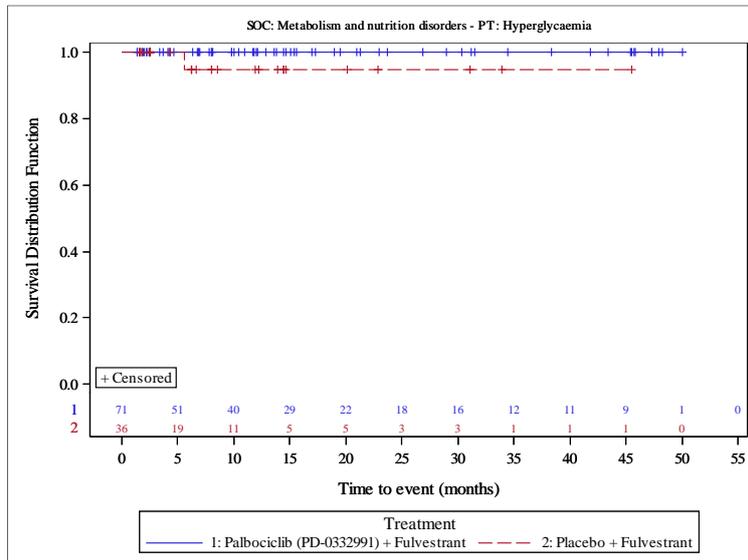
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

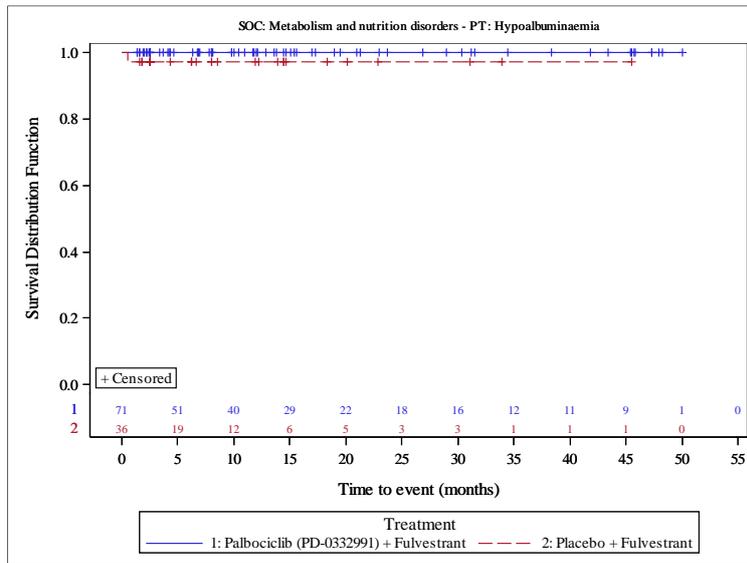
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

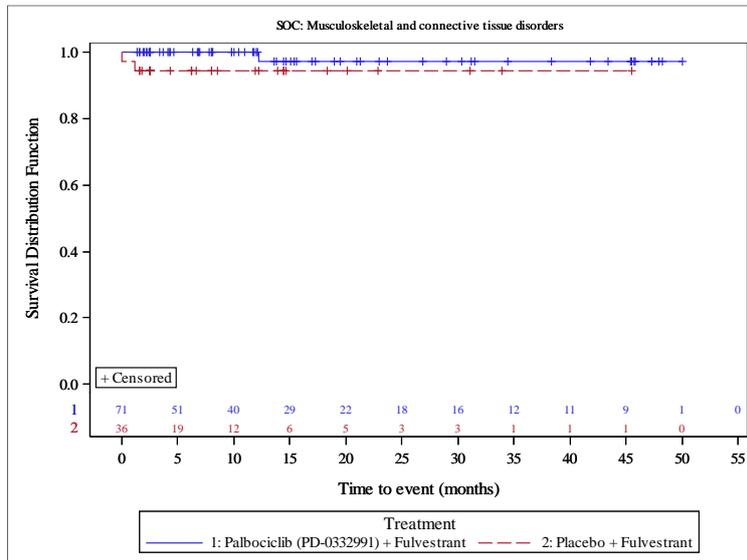
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

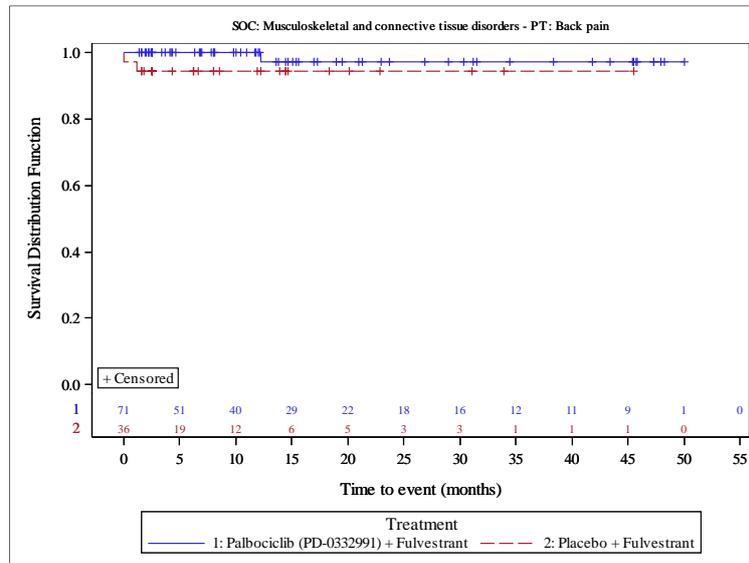
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

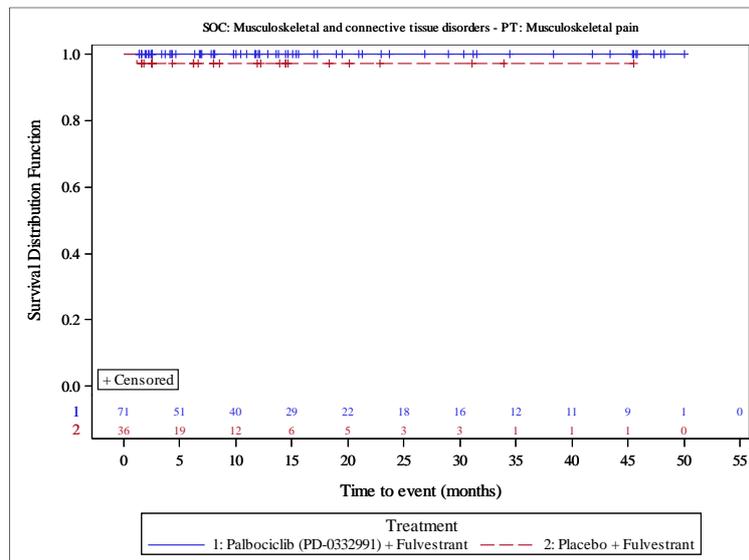
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

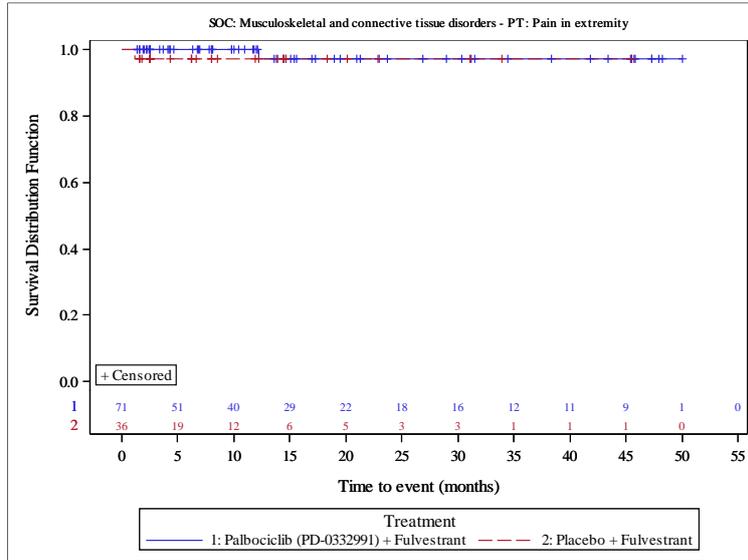
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

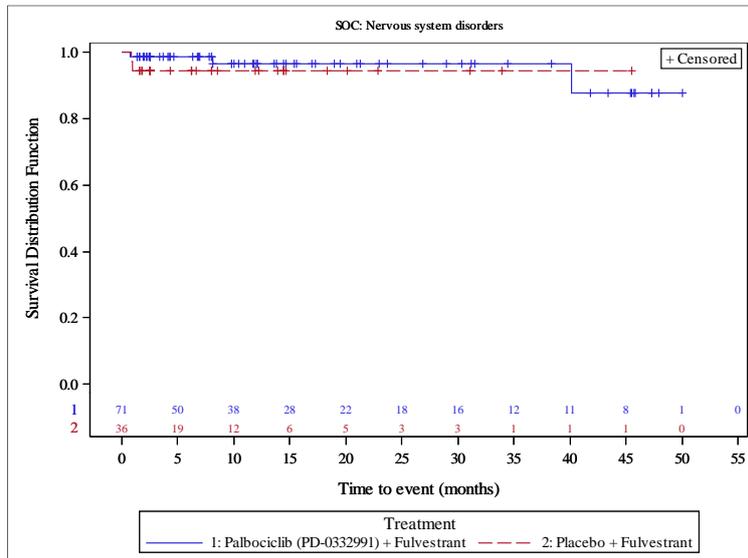
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

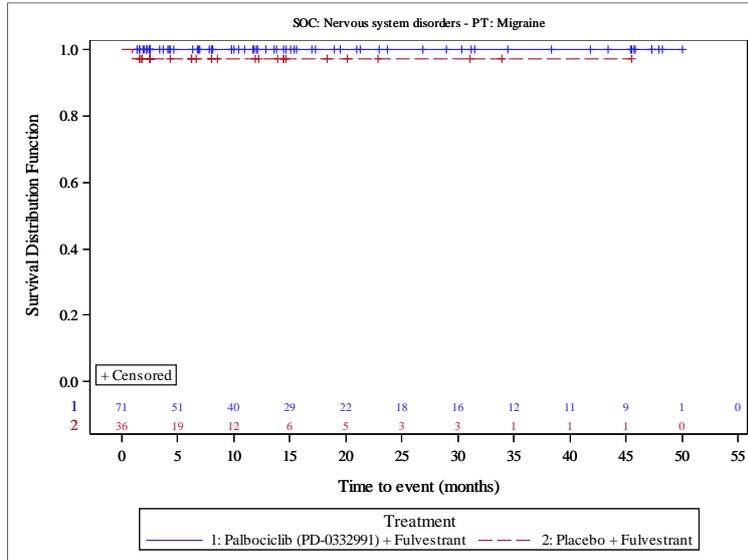
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

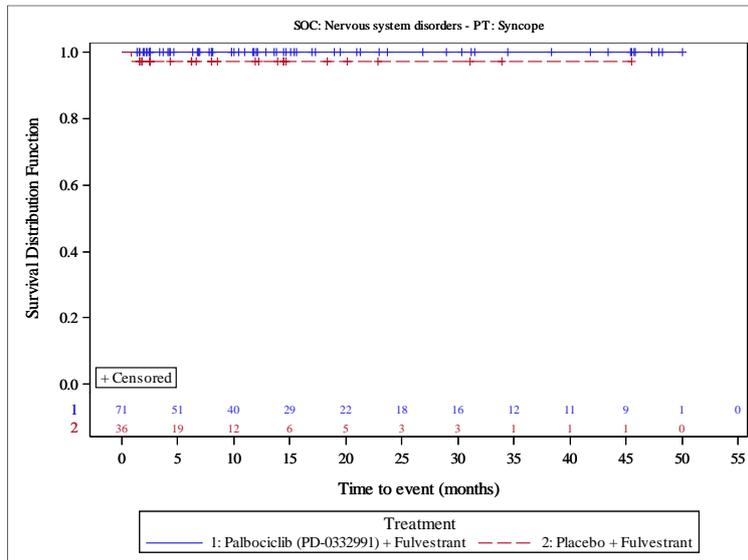
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

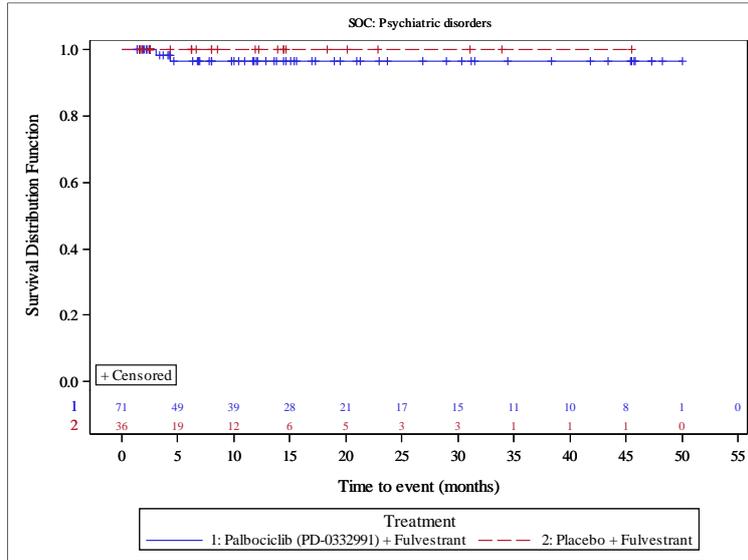
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

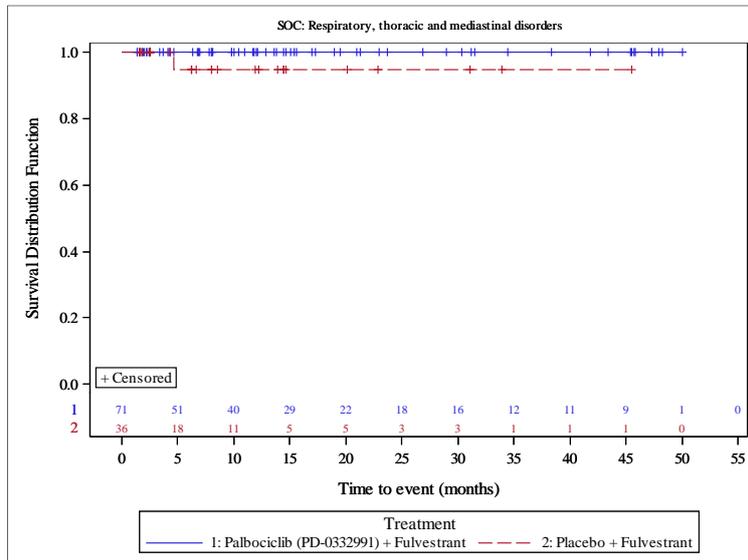
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

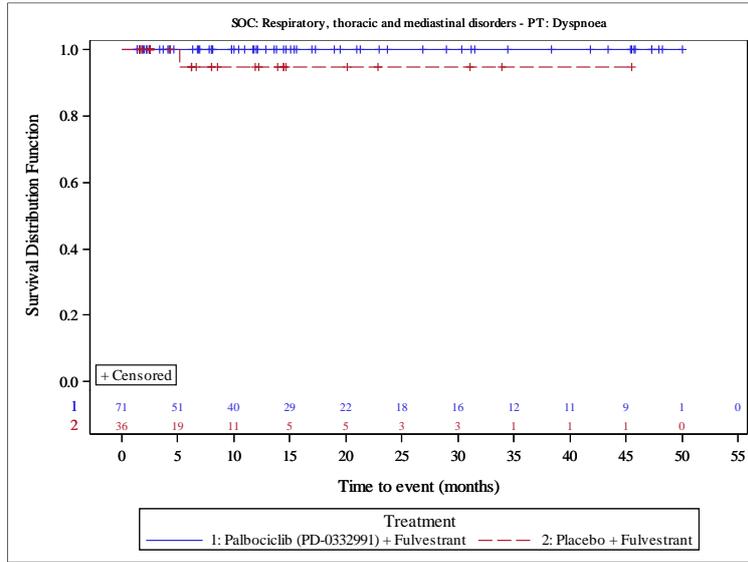
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.3

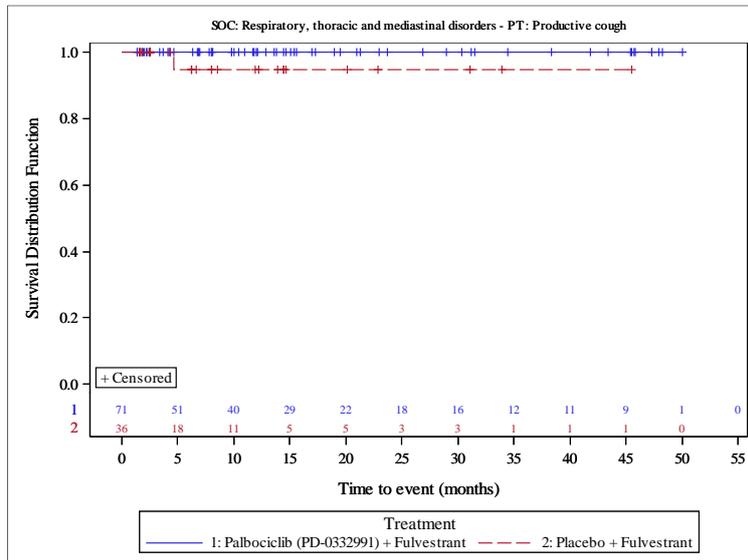
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1

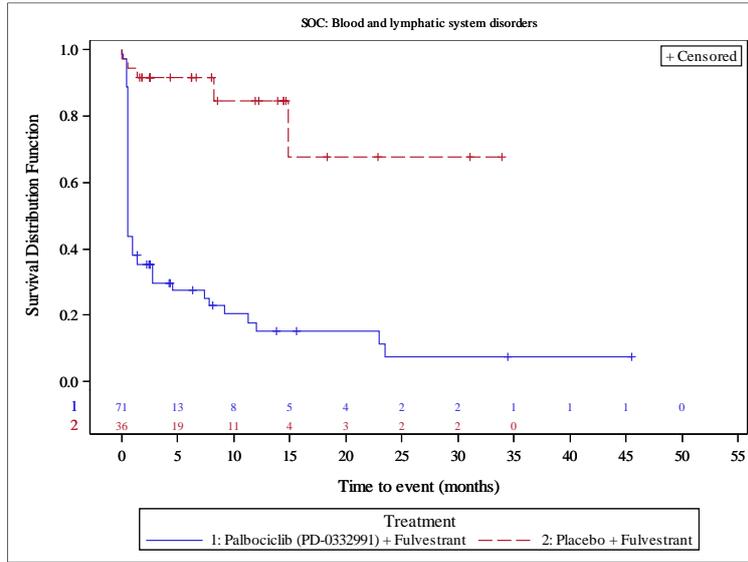
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1

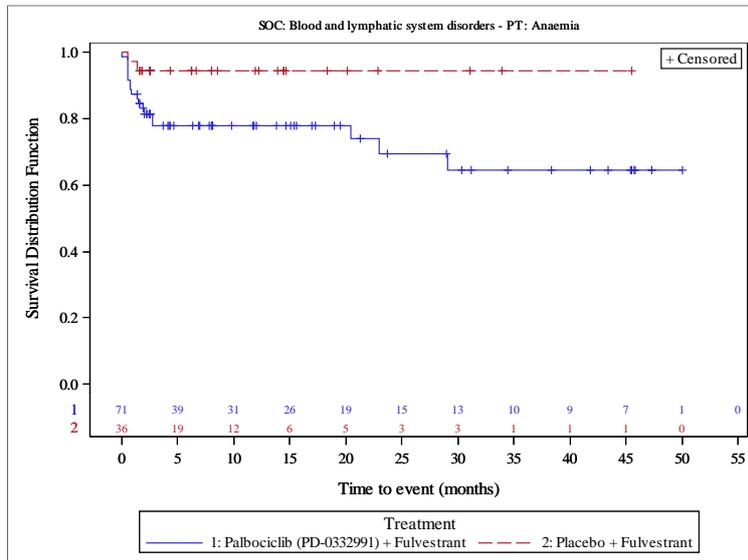
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

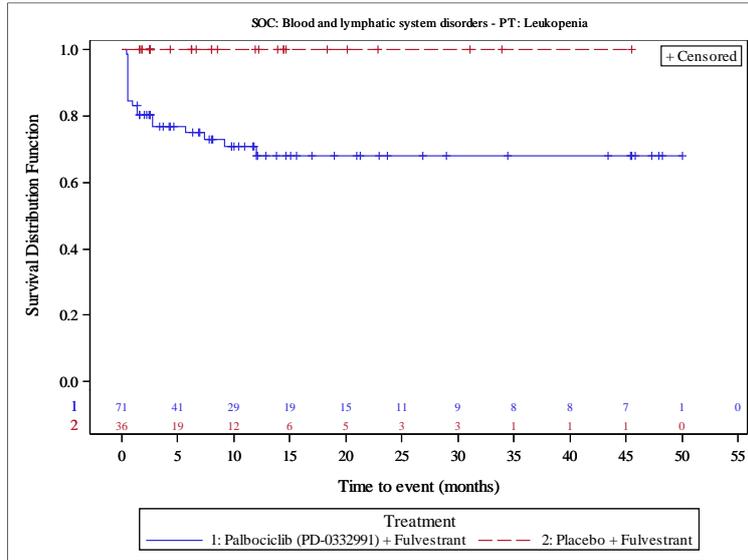
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

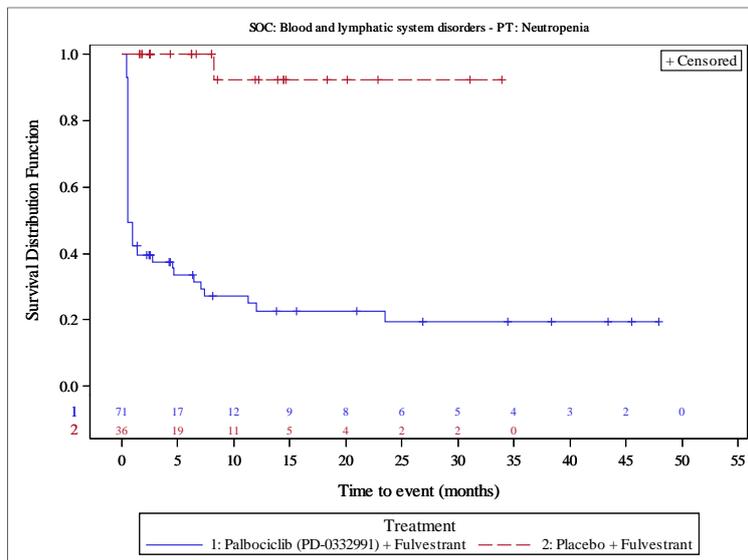
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

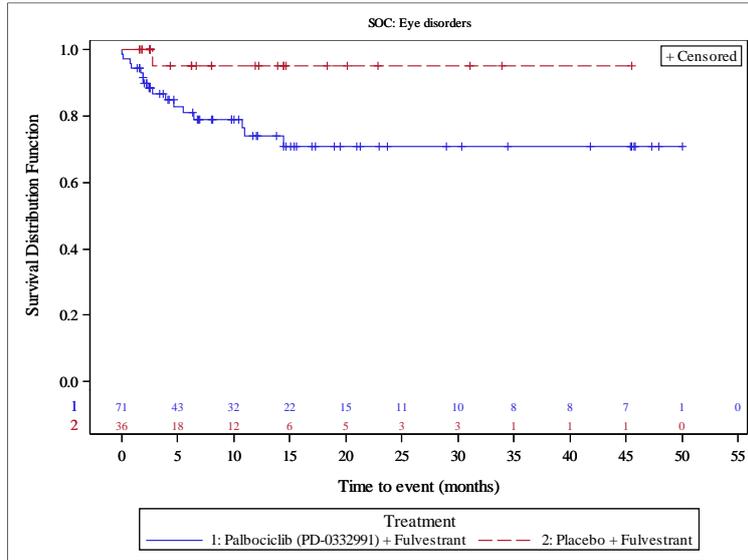
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

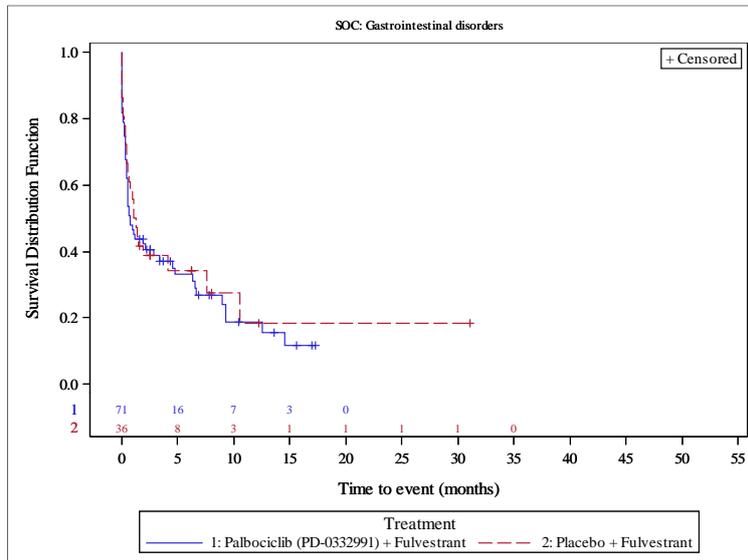
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

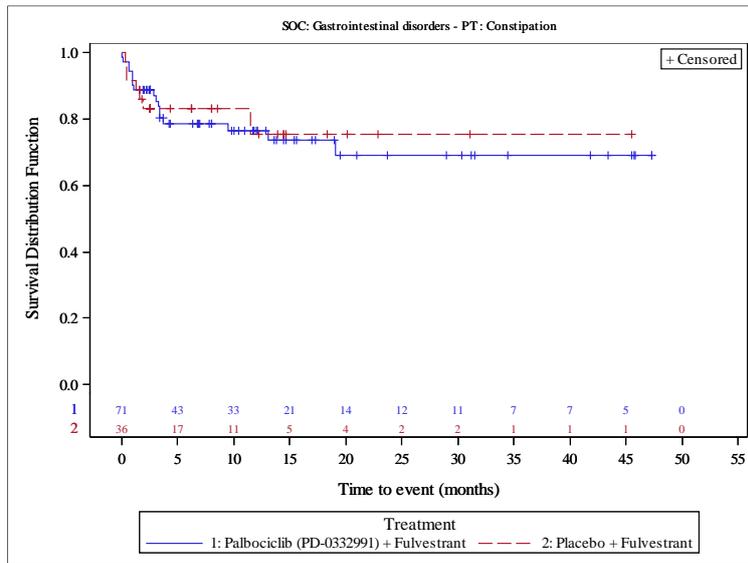
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

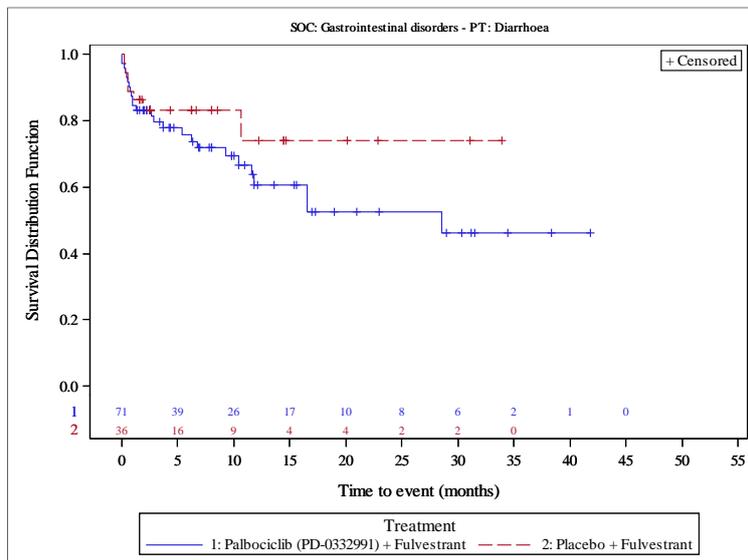
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

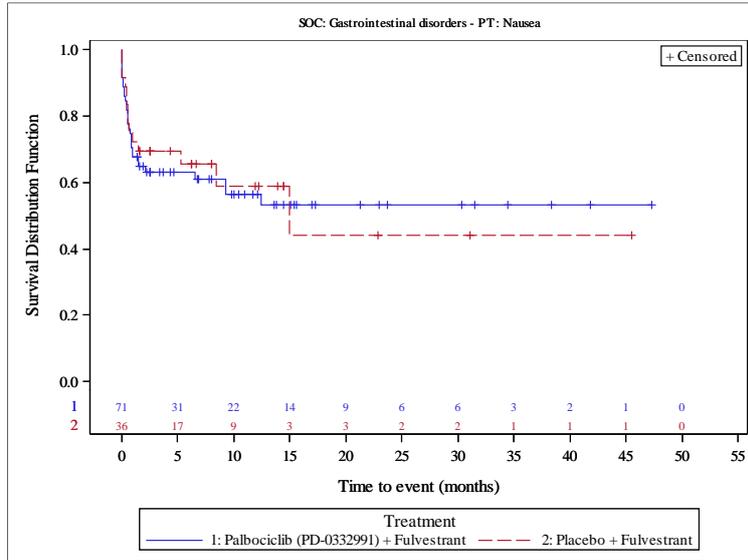
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

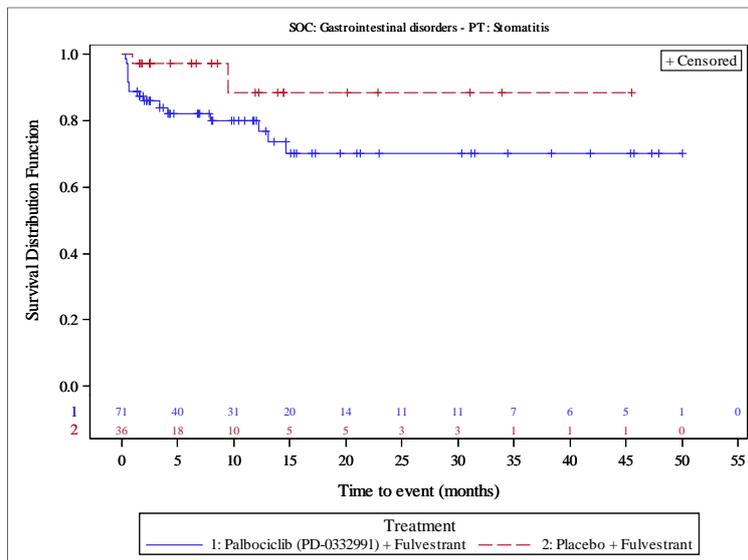
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1

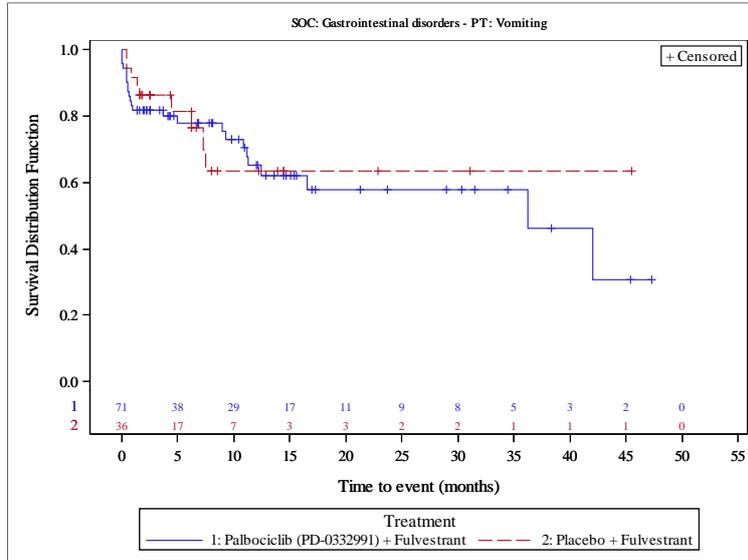
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1

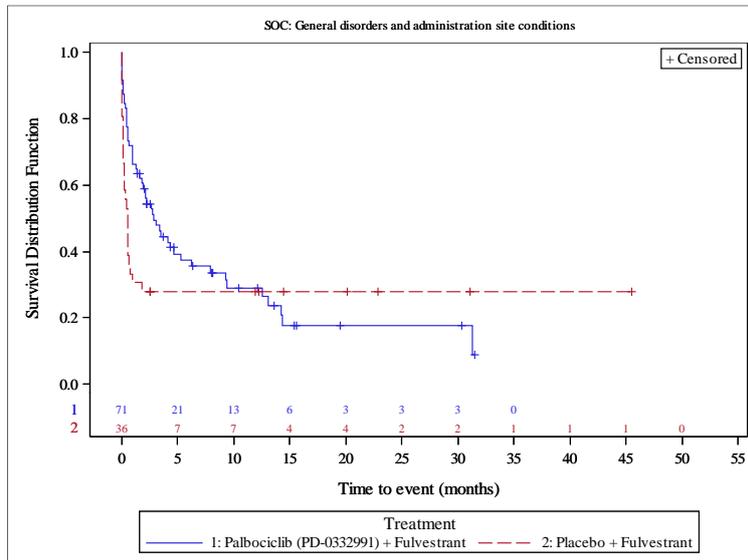
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

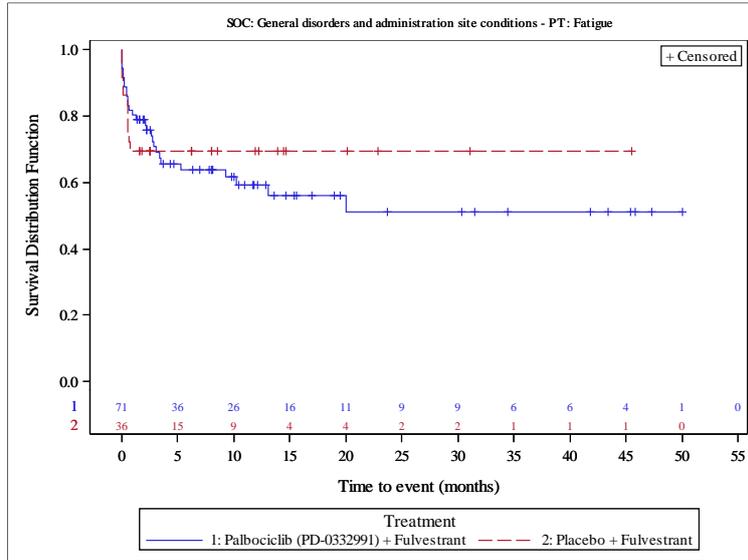
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

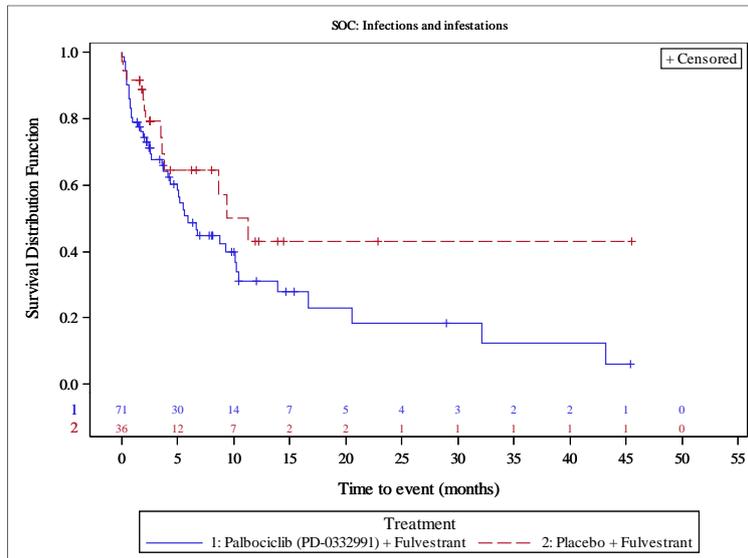
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

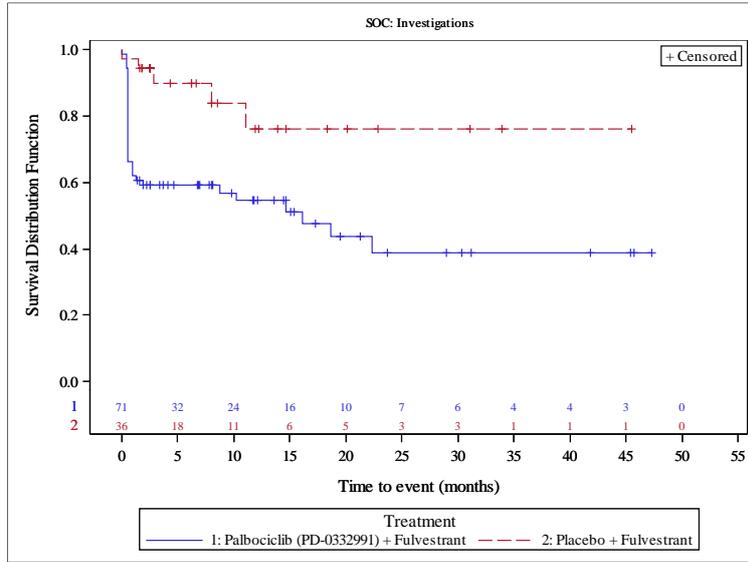
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

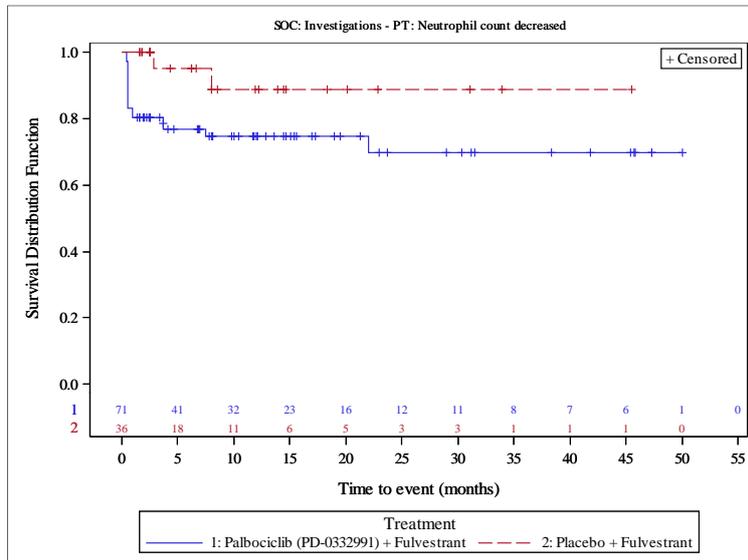
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1

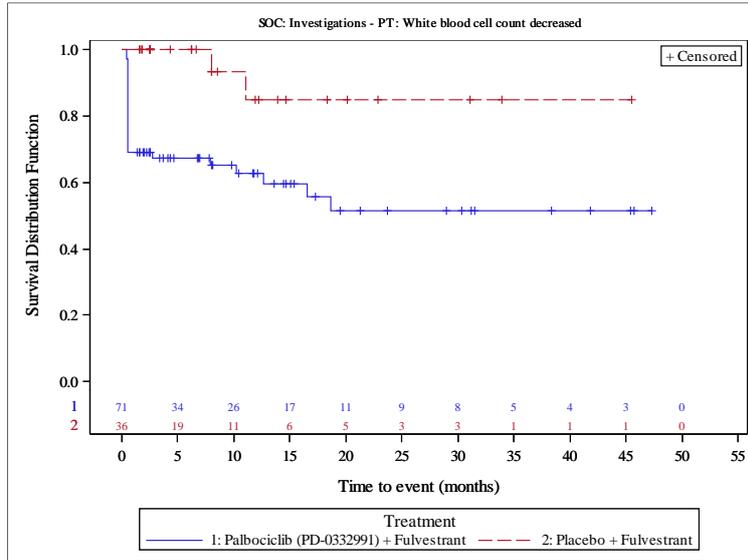
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1

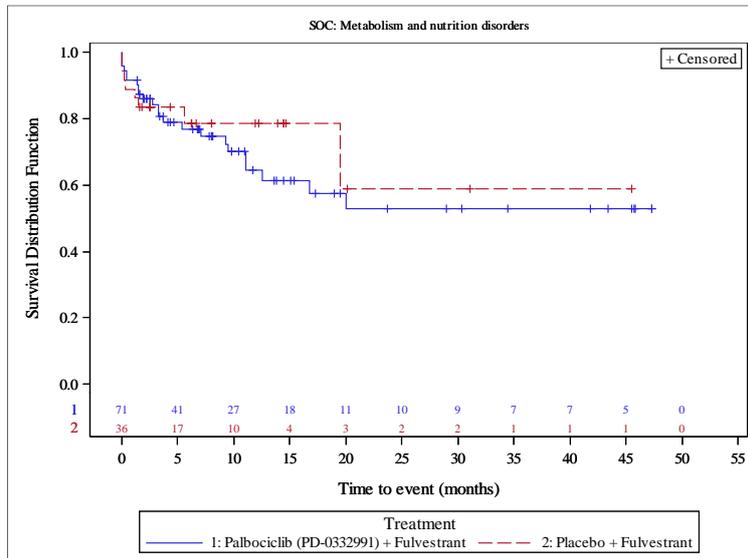
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

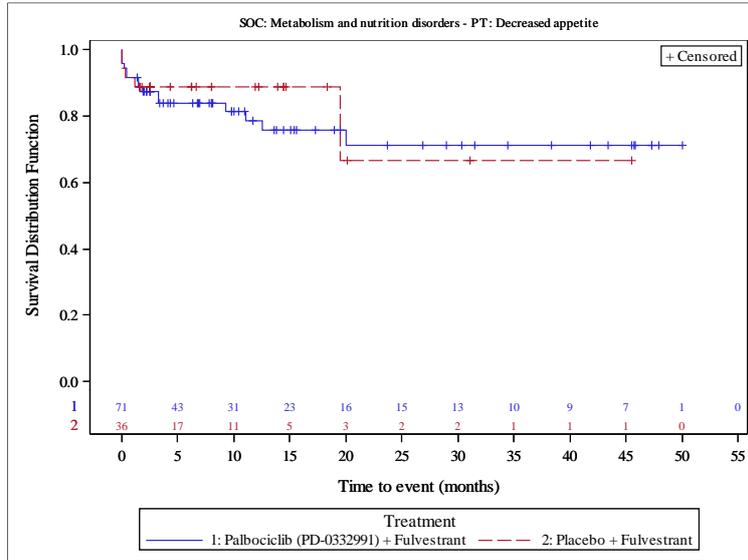
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

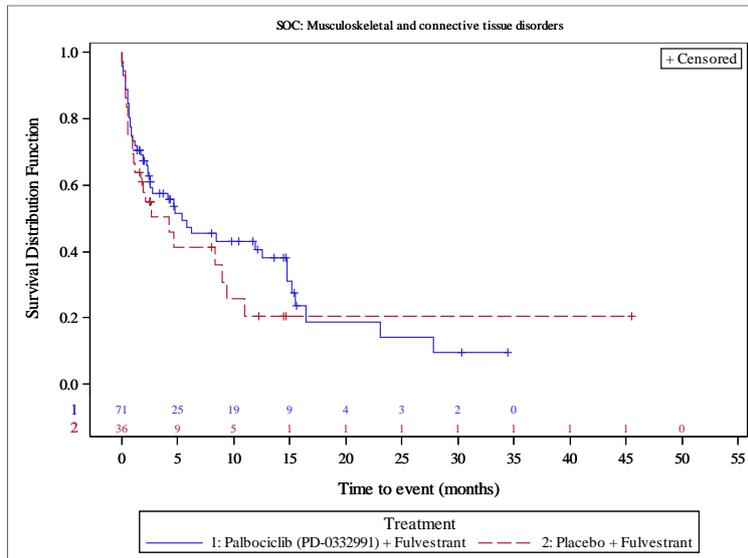
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

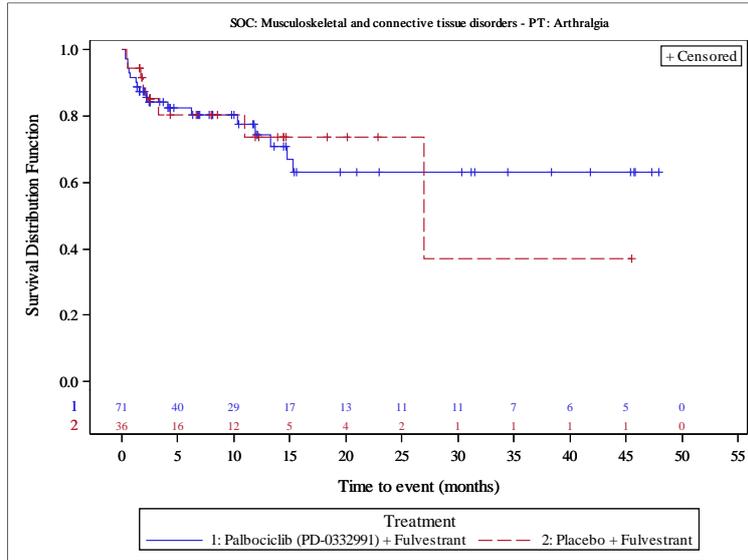
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

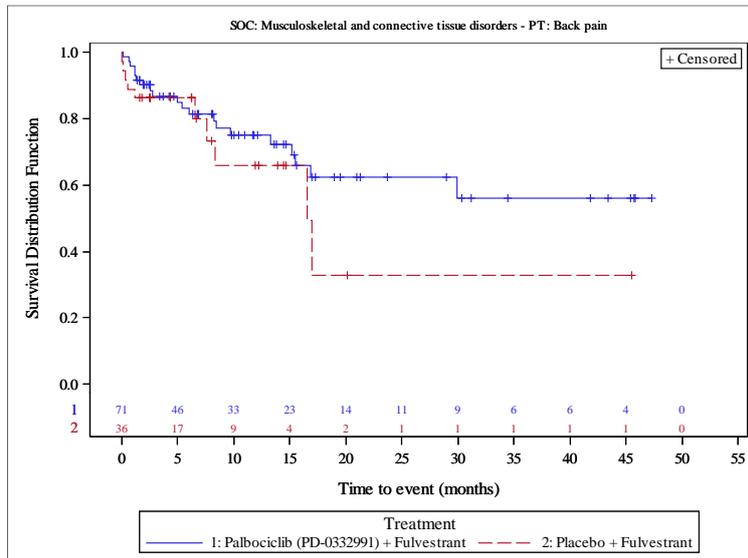
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

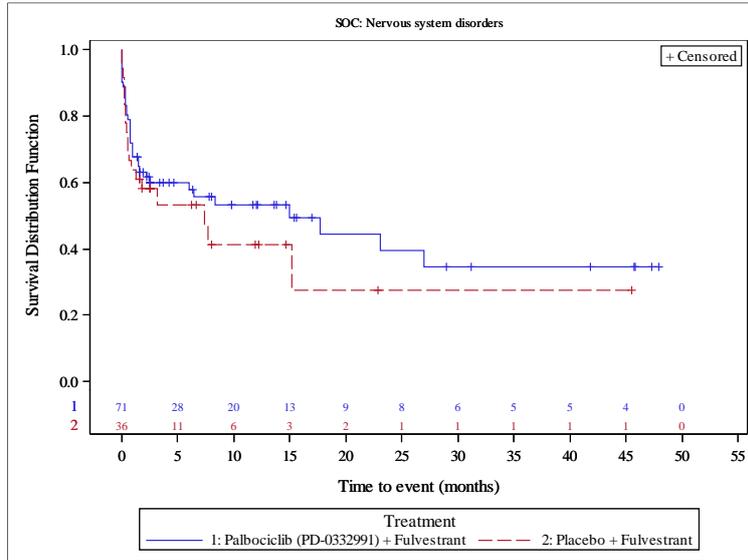
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

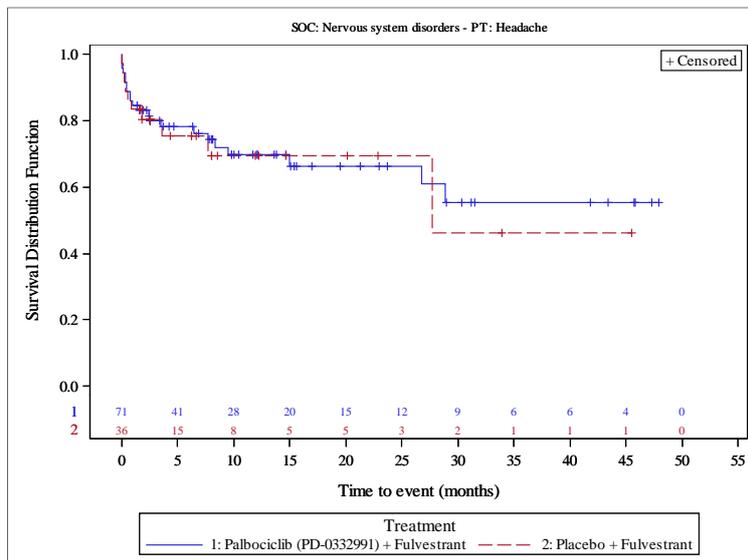
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

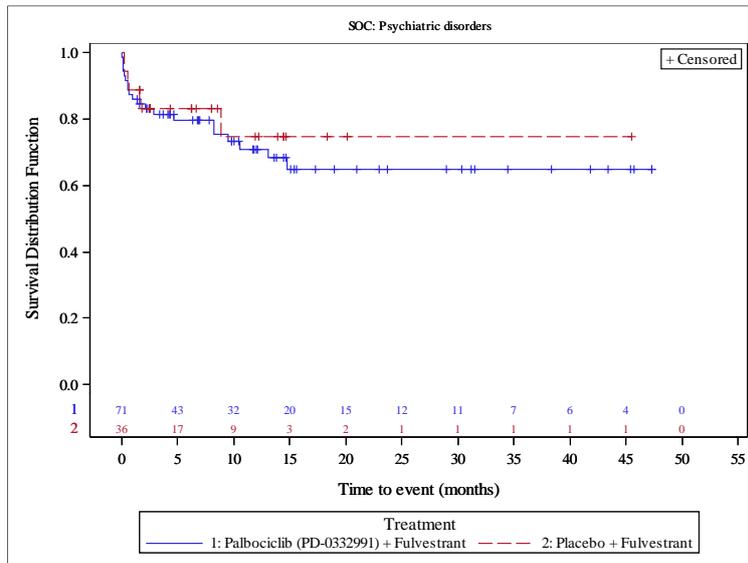
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

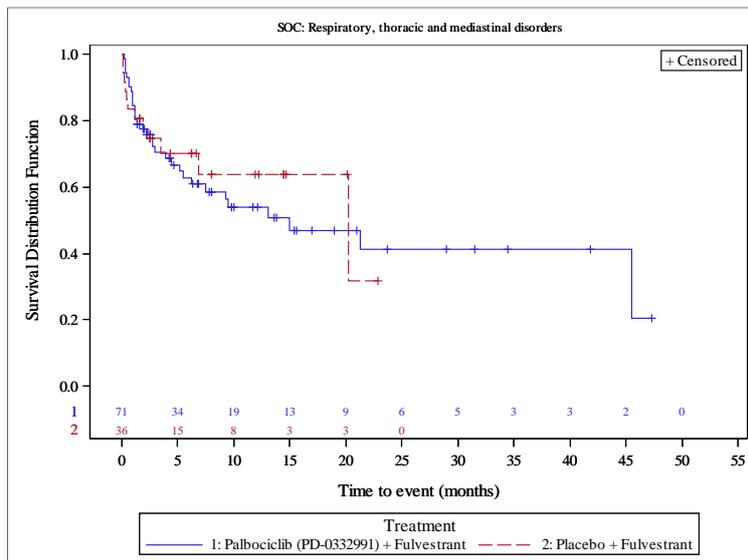
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

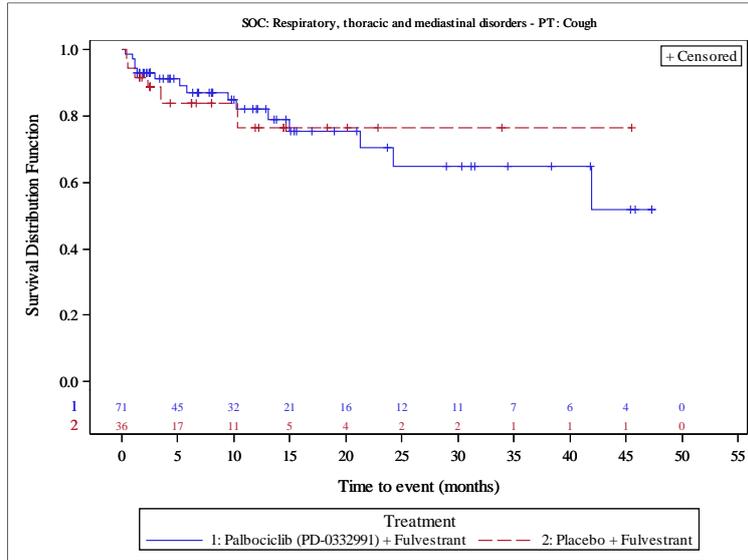
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

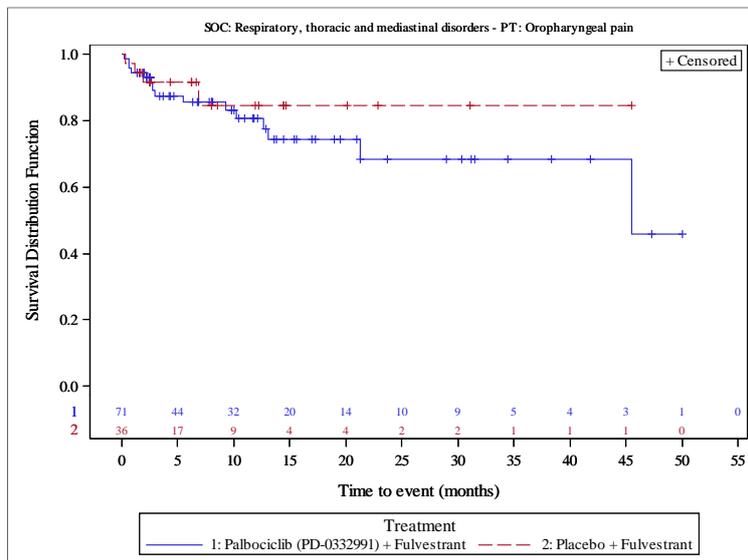
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1

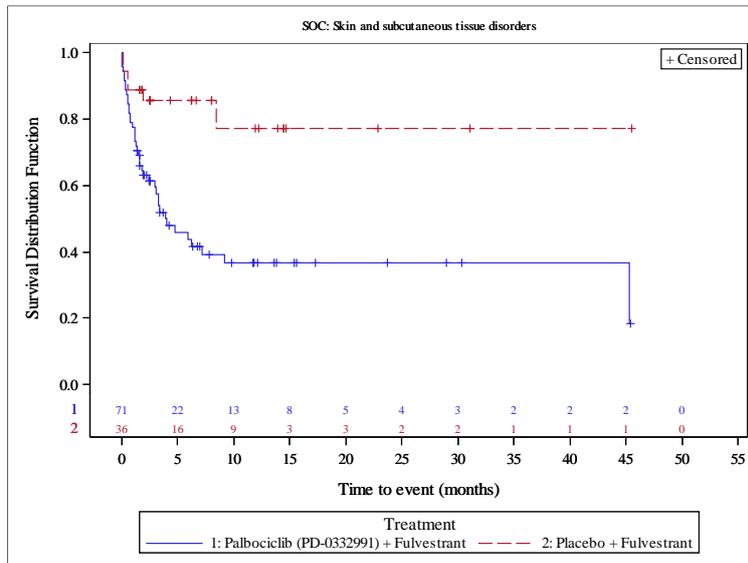
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1

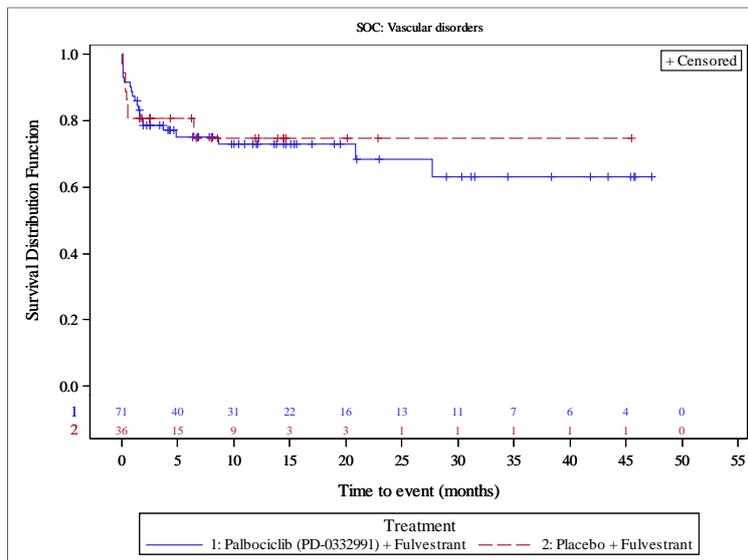
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: Pre/Peri-Menopausal Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

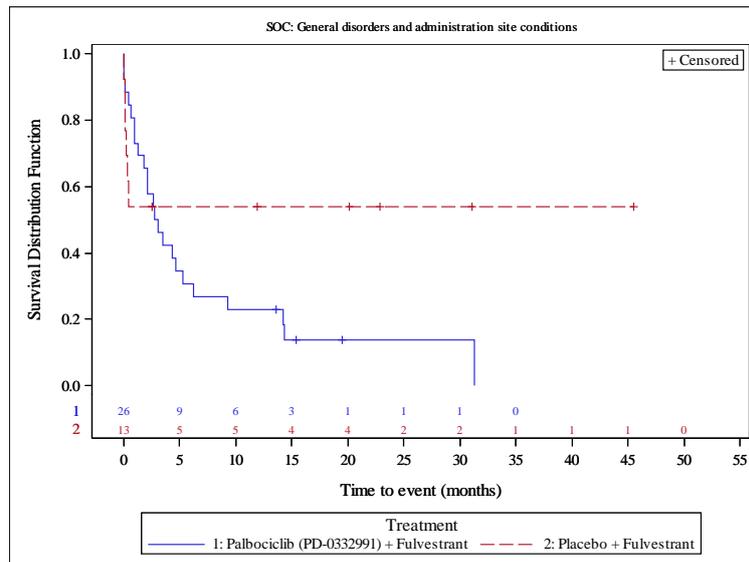
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 As Treated Population

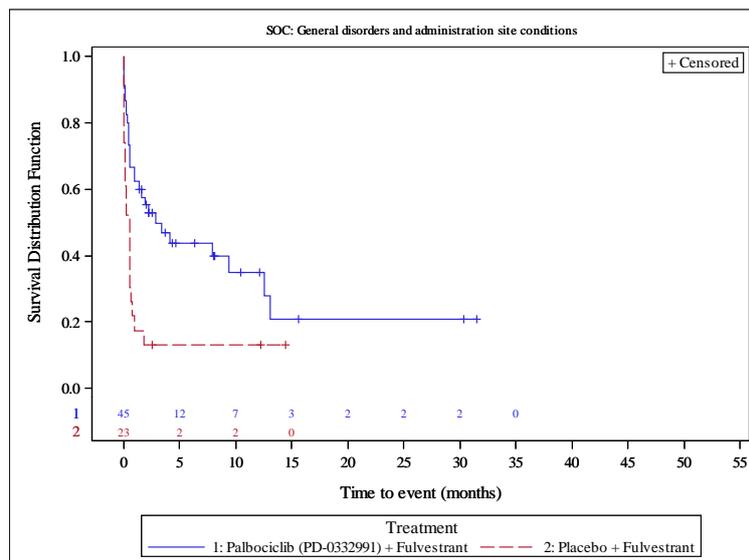
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

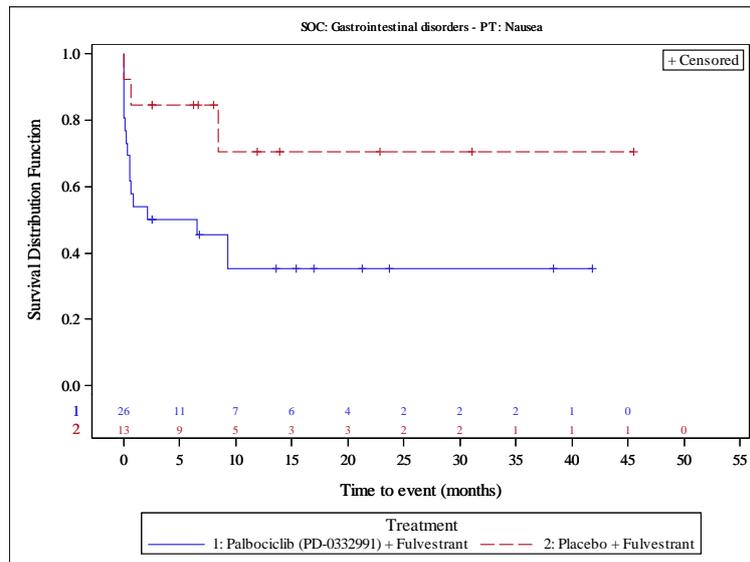
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 As Treated Population

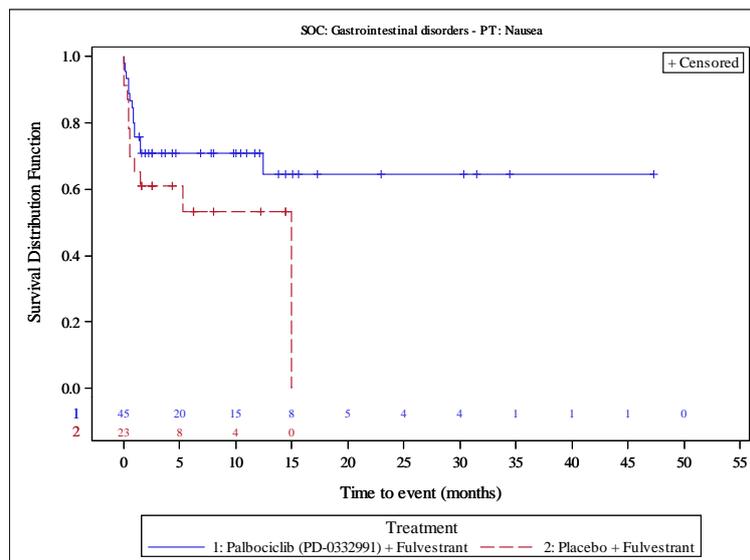
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

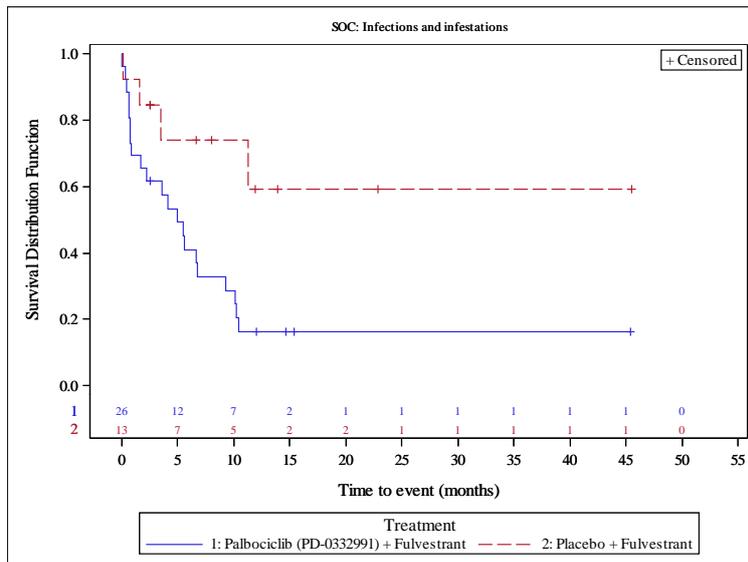
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 As Treated Population

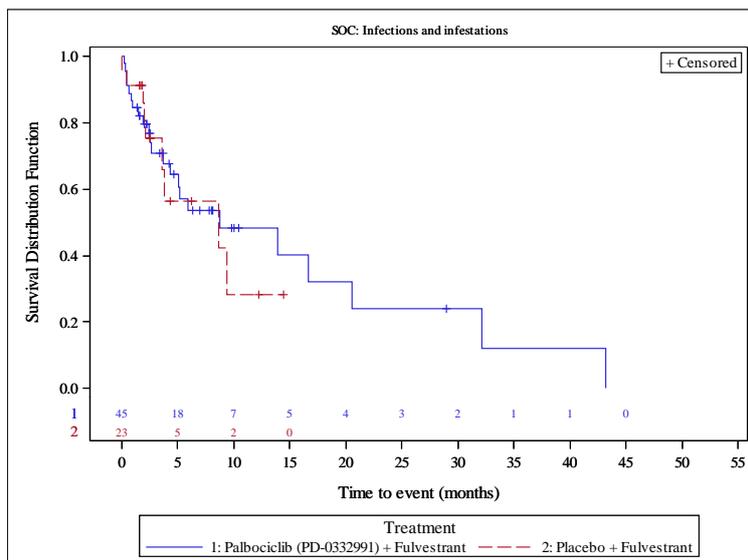
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

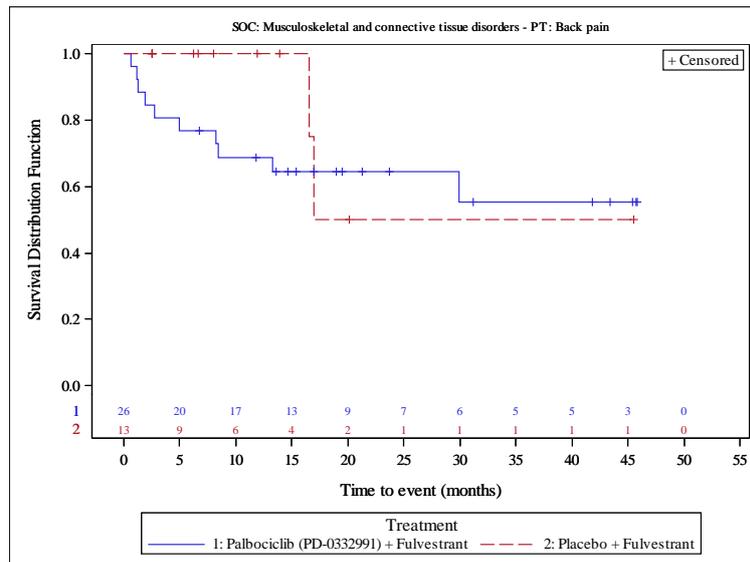
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 As Treated Population

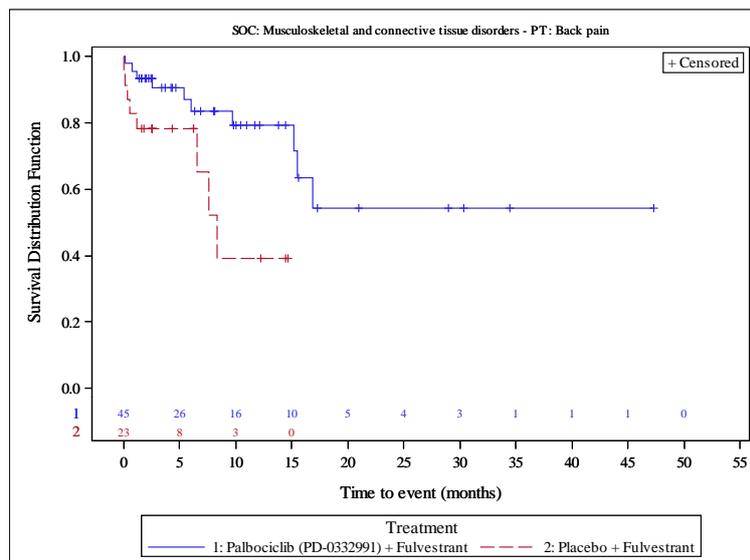
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P3.3003.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: Pre/Peri-Menopausal Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Anhang 4-G3: Analysen Gesamtpopulation

Anhang 4-G3.1: Progressionsfreies Überleben

Tabelle: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**, **Datenschnitt vom 05.12.2014**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	Placebo+ Fulvestrant N=174
Anzahl Ereignisse n (%)	102 (29,4)	93 (53,4)
<i>Stratifizierte Analyse^a</i>		
HR	0,42	
[95%-KI]	[0,32; 0,56]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR	0,42	
[95%-KI]	[0,31; 0,55]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) ^b [95%-KI] ^c	9,2 [7,5; NE]	3,8 [3,5; 5,5]
a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralem Metastasen (ja vs. nein) b: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12). c: nach Brookmeyer and Crowley HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht		

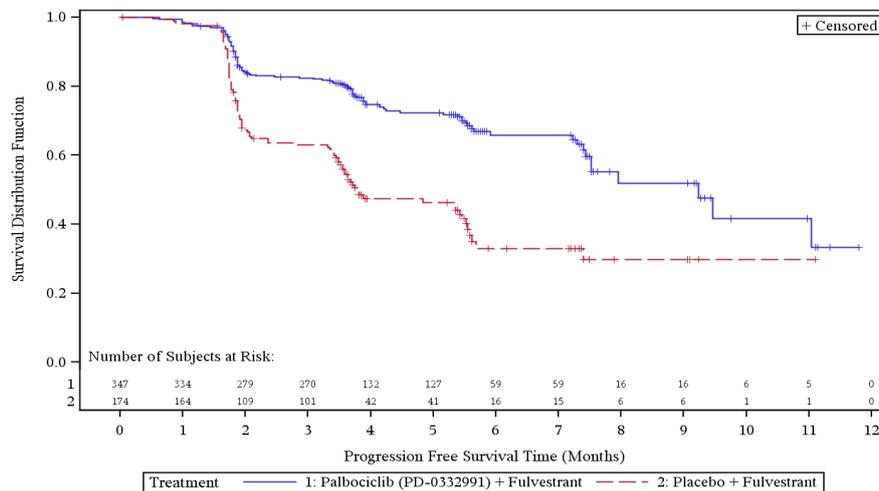


Abbildung: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Anhang 4-G3.2: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Version: Final

Table 1023.P1.1002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of First Chemotherapy
 Intent to Treat Population

Who Drug Preferred Term	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=347)	Placebo + Fulvestrant (N=174)
	n (%)	n (%)
Any chemotherapy	223 (64.3)	125 (71.8)
Capecitabine	105 (30.3)	48 (27.6)
Facilitaxel	48 (13.8)	32 (18.4)
Cyclophosphamide	17 (4.9)	12 (6.9)
Facilitaxel Albumin	11 (3.2)	9 (5.2)
Docetaxel	13 (3.7)	4 (2.3)
Doxorubicin	14 (4.0)	3 (1.7)
Vinorelbine	7 (2.0)	10 (5.7)
Gemcitabine	7 (2.0)	6 (3.4)
Eribulin	5 (1.4)	5 (2.9)
Carboplatin	7 (2.0)	1 (0.6)
Fluorouracil	4 (1.2)	3 (1.7)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur	4 (1.2)	3 (1.7)
Cisplatin	3 (0.9)	4 (2.3)
Methotrexate	2 (0.6)	4 (2.3)
Epirubicin	3 (0.9)	3 (1.7)
Eribulin Mesilate	3 (0.9)	1 (0.6)
Gemcitabine Hydrochloride	3 (0.9)	1 (0.6)
Vinorelbine Tartrate	2 (0.6)	2 (1.1)
Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride	1 (0.3)	2 (1.1)
Cyclophosphamide Monohydrate	2 (0.6)	0
Epirubicin Hydrochloride	2 (0.6)	0
Liposomal Doxorubicin Hydrochloride	1 (0.3)	1 (0.6)
Antiracines And Related Substances	0	1 (0.6)
Cyclophosphamide Doxorubicin	0	0
Doxorubicin Hydrochloride	1 (0.3)	0
Mitoxantrone Hydrochloride	1 (0.3)	0
Tegafur	1 (0.3)	0

Patients can have multiple chemotherapies with the same start date. Therefore sum of chemotherapies can be greater than sum of patients with any chemotherapy.

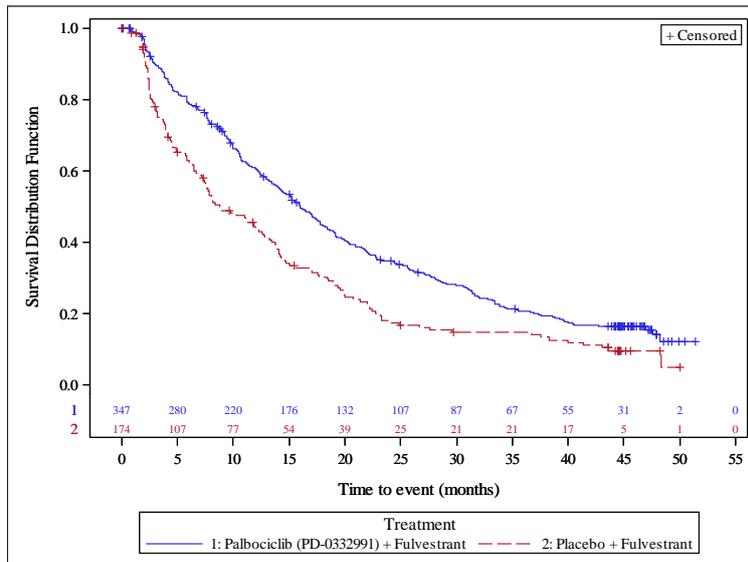
Table 1023.P1.1002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to Onset of First Chemotherapy
 Intent to Treat Population
 Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=347)	Placebo + Fulvestrant (N=174)
Number of subjects with events, n (%)	277 (79.8)	146 (83.9)
Death	54 (15.6)	21 (12.1)
Onset of Chemotherapy	223 (64.3)	125 (71.8)
Number of censored subjects, n (%)	70 (20.2)	28 (16.1)
Event Free Probability at Month 6 [1] (95% CI [2])	78.9 [74.2, 82.9]	63.0 [55.2, 69.8]
Event Free Probability at Month 12 [1] (95% CI [2])	60.7 [55.2, 65.7]	44.4 [36.7, 51.8]
Event Free Probability at Month 24 [1] (95% CI [2])	34.9 [29.8, 40.0]	18.1 [12.6, 24.5]
Event Free Probability at Month 36 [1] (95% CI [2])	20.8 [16.6, 25.4]	14.8 [9.8, 20.8]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]		
25%	7.7 [5.8, 9.2]	3.5 [2.6, 4.4]
50%	16.0 [14.1, 18.2]	8.8 [7.3, 12.6]
75%	31.9 [28.0, 36.9]	20.0 [17.0, 23.3]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [4]	0.540 - 0.810	
95% CI of Hazard Ratio		
P-value [5]	<.0001	
Unstratified Analysis [6]:		
Hazard Ratio [4]	0.664	
95% CI of Hazard Ratio	0.343 - 0.812	
P-value	<.0001	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated with the product-limit method. [3] Based on the Broomey and Crowley Method.
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Figure 1023.P1.1002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
 Intent to Treat Population

Version: Final



Anhang 4-G3.3: Patientenberichtete Endpunkte - EQ-5D VAS

Table 1023.PI.2002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EQ-5D VAS
 PRO Analysis Population

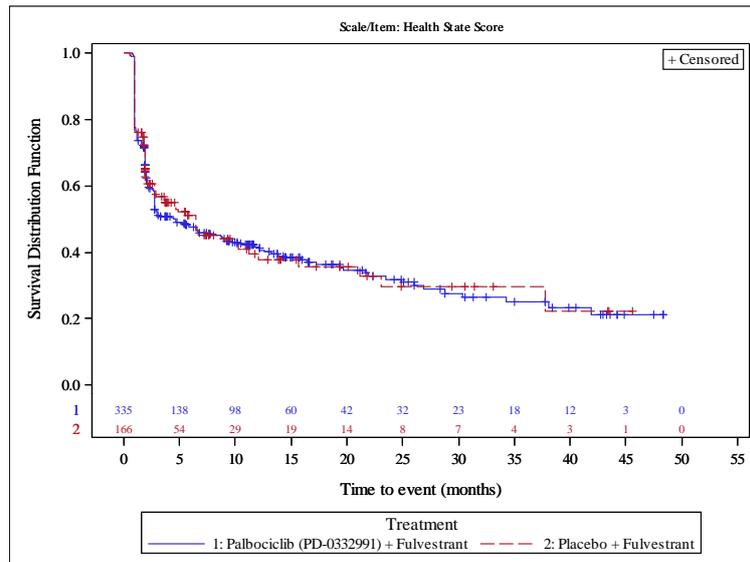
Version: Final

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Health State Score	205 (61.2)	88 (53.0)
Number of subjects with events, n (%)	130 (38.8)	78 (47.0)
Number of censored subjects, n (%)	1.154 [0.977, 1.364]	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0915	
P-value	1.2 [1.0, 1.9]	1.7 [1.0, 1.9]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	4.6 [2.8, 8.8]	6.5 [2.8, 10.3]
25%	38.0 [24.9, -]	37.8 [21.2, -]
50%		
75%		
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	1.009	
95% CI of Hazard Ratio	0.784 - 1.298	
P-value [4]	0.9125	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	1.014	
95% CI of Hazard Ratio	0.789 - 1.302	
P-value	0.8894	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.2002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EQ-5D VAS
 PRO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G3.4: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-C30

Table 1023.PI.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Symptom Scale of Fatigue	232 (69.3)	101 (60.8)
Number of subjects with events, n (%)	103 (30.7)	65 (39.2)
Number of censored subjects, n (%)	1.138 (0.988, 1.311)	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0726	
P-value		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (- , -)
50%	2.1 (1.9, 2.8)	2.8 (1.9, 4.6)
75%	21.0 (11.8, 43.1)	14.5 (8.8, -)
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	1.067	
95% CI of Hazard Ratio	0.843 - 1.352	
P-value [4]	0.5042	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	1.046	
95% CI of Hazard Ratio	0.828 - 1.323	
P-value	0.6154	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Nausea And Vomiting	176 (52.5)	84 (50.6)	
	159 (47.5)	82 (49.4)	
Number of subjects with events, n (%)			
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.038 [0.866, 1.245]		
P-value	0.6854		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.9 [1.0, 1.9]	1.8 [1.0, 1.9]	
50%	9.0 [5.3, 14.0]	4.9 [2.8, 12.0]	
75%	45.6 [45.6, -]	- [14.5, -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.864		
95% CI of Hazard Ratio	0.665 - 1.123		
P-value [4]	0.2919		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.881		
95% CI of Hazard Ratio	0.679 - 1.144		
P-value	0.3646		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Pain	181 (54.0)	96 (57.8)	
Number of subjects with events, n (%)	154 (46.0)	70 (42.2)	
Number of censored subjects, n (%)	0.934 [0.794, 1.100]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.4141		
P-value	1.9 [1.2, 2.2]	1.0 [1.0, 1.9]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	10.1 [6.7, 13.8]	3.5 [2.3, 5.4]	
25%	44.6 [28.1, -]	21.2 [10.4, -]	
50%			
75%			
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.637		
95% CI of Hazard Ratio	0.494 - 0.821		
P-value [4]	0.0006		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.649		
95% CI of Hazard Ratio	0.505 - 0.835		
P-value	0.0009		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Dyspnoea	158 (47.2)	75 (45.2)	
Number of subjects with events, n (%)	177 (52.8)	91 (54.8)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.044 [0.853, 1.278]		
P-value	0.6772		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.3 [1.9, 4.6]	1.9 [1.0, 2.1]	
50%	16.1 [10.2, 21.7]	8.3 [4.6, 17.2]	
75%	- [37.3, -]	- [24.9, -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.772		
95% CI of Hazard Ratio	0.584 - 1.020		
P-value [4]	0.0739		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.763		
95% CI of Hazard Ratio	0.578 - 1.006		
P-value	0.0626		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Symptom Scale of Insomnia	175 (52.2)	70 (42.2)
Number of subjects with events, n (%)	160 (47.8)	96 (57.8)
Number of censored subjects, n (%)	1.239 [1.009, 1.521]	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0411	
P-value	1.9 [1.9, 2.8]	1.9 [1.9, 2.8]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	10.2 [6.7, 15.9]	10.2 [6.5, 28.6]
25%	43.6 [28.8, -]	- [28.6, -]
50%		
75%		
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	1.012	
95% CI of Hazard Ratio	0.766 - 1.339	
P-value [4]	0.8935	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	1.007	
95% CI of Hazard Ratio	0.762 - 1.330	
P-value	0.9279	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Appetite Loss	165 (49.3)	66 (39.8)	
Number of subjects with events, n (%)	170 (50.7)	100 (60.2)	
Number of censored subjects, n (%)	1.239 [0.998, 1.538]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0526		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.0 [1.6, 4.6]	1.9 [1.0, 4.6]	
50%	16.1 [9.2, 23.1]	14.5 [8.5, 41.6]	
75%	43.3 [36.4, -]	- [40.8, -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.045		
95% CI of Hazard Ratio	0.783 - 1.393		
P-value [4]	0.7505		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.047		
95% CI of Hazard Ratio	0.786 - 1.395		
P-value	0.7419		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Constipation	161 (48.1)	70 (42.2)	
Number of subjects with events, n (%)	174 (51.9)	96 (57.8)	
Number of censored subjects, n (%)	1.140 [0.924, 1.406]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.2224		
P-value	1.9 [1.8, 2.4]	1.9 [1.0, 2.7]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	8.5 [5.4, 21.9]	17.5 [5.7, 36.1]	
25%	- [41.9, -]	- [21.8, -]	
50%			
75%			
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.888		
95% CI of Hazard Ratio	0.744 - 1.310		
P-value [4]	0.9902		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.976		
95% CI of Hazard Ratio	0.737 - 1.293		
P-value	0.9121		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Symptom Scale of Diarrhoea	144 (43.0)	57 (34.3)
Number of subjects with events, n (%)	191 (57.0)	109 (65.7)
Number of censored subjects, n (%)	1.252 [0.981, 1.598]	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0710	
P-value		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	2.8 [1.9, 4.3]	2.8 [1.9, 6.5]
50%	16.1 [12.3, 19.6]	17.7 [10.1, -]
75%	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	1.044	
95% CI of Hazard Ratio	0.766 - 1.422	
P-value [4]	0.7685	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	1.046	
95% CI of Hazard Ratio	0.768 - 1.424	
P-value	0.7596	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

		Version: Final	
		Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Table 1023.PI.2002.1 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018) Population: All Patients Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30 PRO Analysis Population			
Scale/Item			
Symptom Scale of Financial Difficulties	Number of subjects with events, n (%)	92 (27.5)	43 (25.9)
	Number of censored subjects, n (%)	243 (72.5)	123 (74.1)
	Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.060 (0.777, 1.446) 0.7123	
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
	25%	9.2 (6.5, 17.7)	8.3 (2.8, 14.5)
	50%	- (- , -)	25.1 (15.9, -)
	75%	- (- , -)	- (30.6, -)
	Stratified Analysis:		
	Hazard Ratio [3]	0.802	
	95% CI of Hazard Ratio	0.556 - 1.158	
	P-value [4]	0.2392	
	Unstratified Analysis [5]:		
	Hazard Ratio [3]	0.802	
	95% CI of Hazard Ratio	0.556 - 1.156	
	P-value	0.2367	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

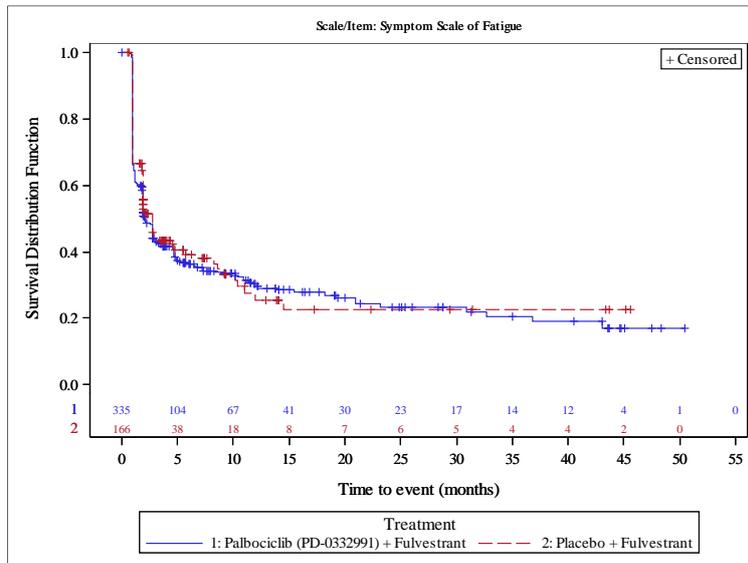


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

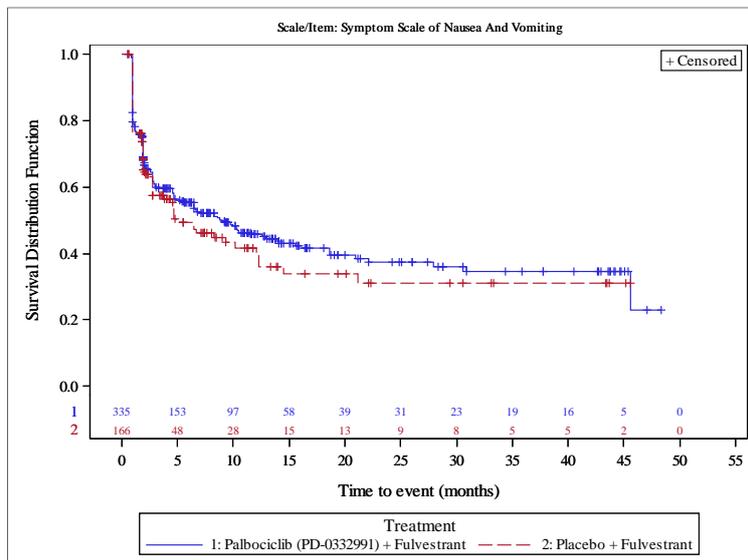


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

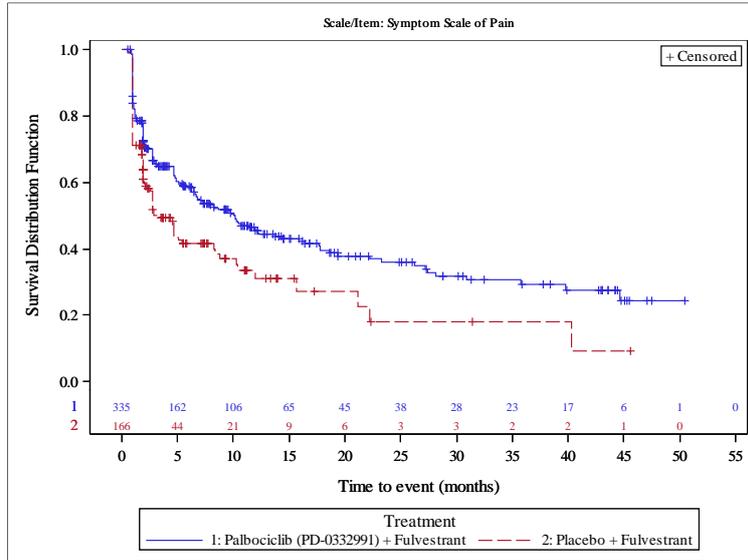


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

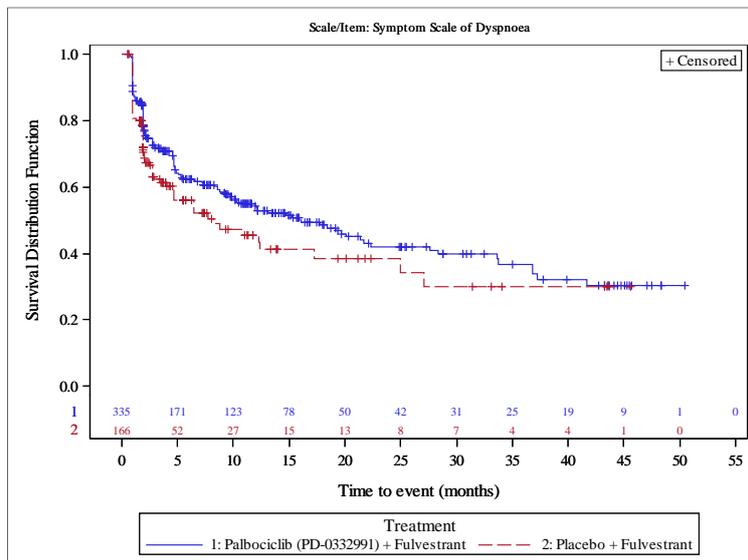


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

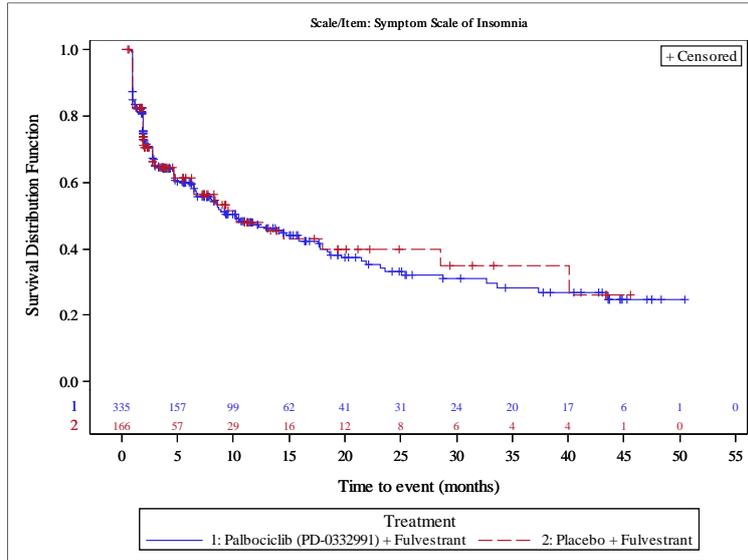


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

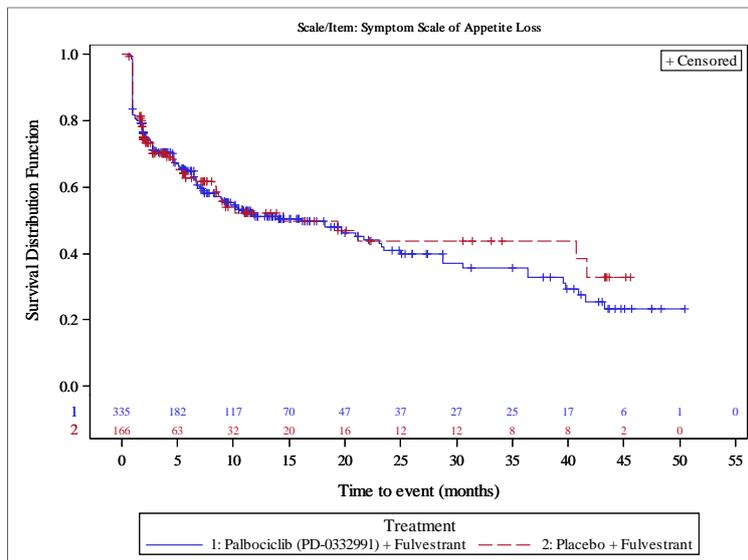


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

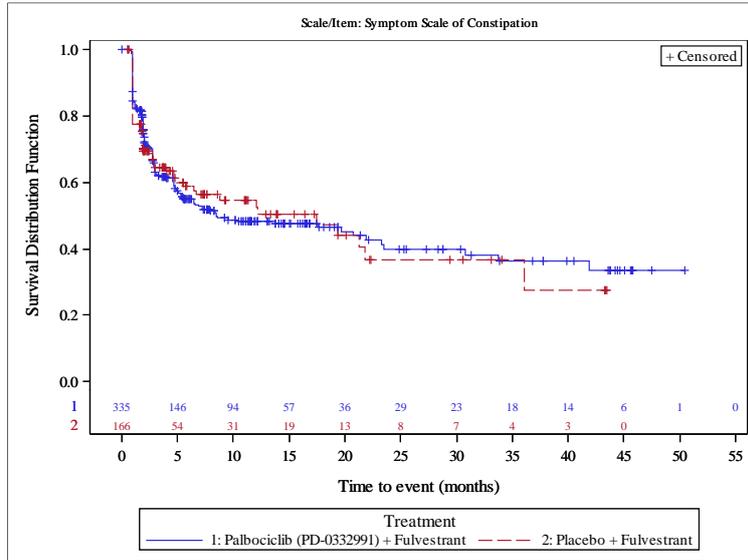


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

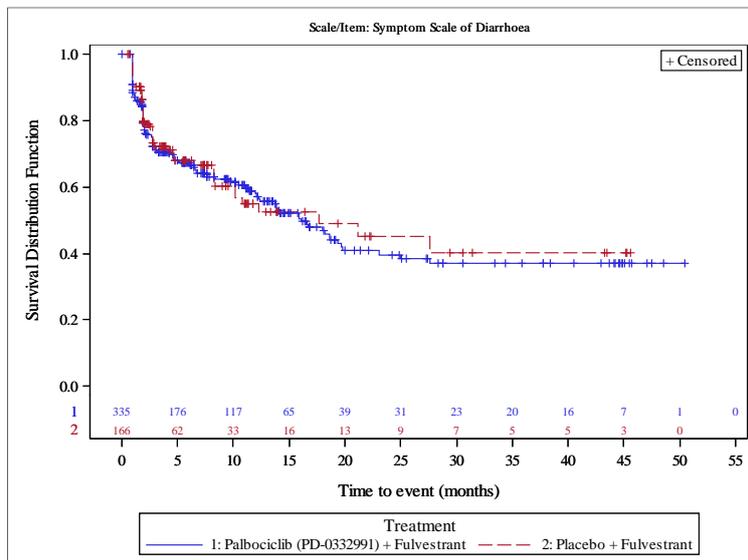
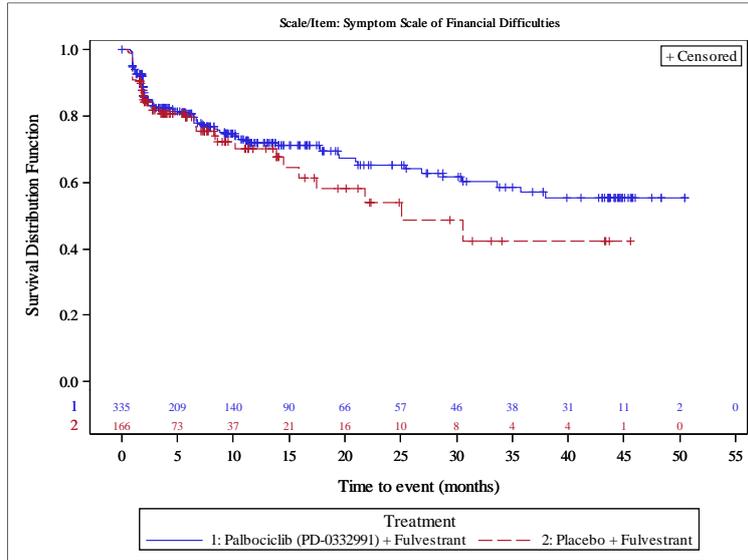


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final



Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Global Health Status	197 (58.8)	95 (57.2)	
	138 (41.2)	71 (42.8)	
Number of subjects with events, n (%)			
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.028 [0.876, 1.205]		
P-value	0.7378		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.9 [1.8, 2.0]	1.9 [1.0, 1.9]	
50%	6.7 [4.9, 10.1]	4.6 [2.8, 8.3]	
75%	36.8 [24.2, -]	28.5 [11.7, -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.791		
95% CI of Hazard Ratio	0.617 - 1.013		
P-value [4]	0.0704		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.797		
95% CI of Hazard Ratio	0.623 - 1.020		
P-value	0.0778		

Table 1023.PI.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to Event - 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Functional Scale of Role Functioning	184 (54.9)	89 (53.6)	
Number of subjects with events, n (%)	151 (45.1)	77 (46.4)	
Number of censored subjects, n (%)	1.024 [0.863, 1.216]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.7826		
P-value	1.9 [1.1, 1.9]	1.9 [1.0, 1.9]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	10.2 [5.1, 12.2]	4.9 [2.8, 8.6]	
25%	- [24.2, -]	- [14.1, -]	
50%			
75%			
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.829		
95% CI of Hazard Ratio	0.641 - 1.070		
P-value [4]	0.1604		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.826		
95% CI of Hazard Ratio	0.640 - 1.066		
P-value	0.1569		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

		Version: Final	
Scale/Item		Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Functional Scale of Physical Functioning	Number of subjects with events, n (%)	142 (42.4)	58 (34.9)
	Number of censored subjects, n (%)	193 (57.6)	108 (65.1)
	Relative Risk (95% CI) [1]	1.213 [0.952, 1.546]	
	P-value	0.1179	
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
	25%	2.8 [1.9, 4.7]	2.8 [1.9, 4.6]
	50%	23.1 [15.9, 33.3]	19.3 [10.3, -]
	75%	- [- , -]	- [34.8, -]
	Stratified Analysis:		
	Hazard Ratio [3]	0.982	
	95% CI of Hazard Ratio	0.721 - 1.338	
	P-value [4]	0.9271	
	Unstratified Analysis [5]:		
	Hazard Ratio [3]	0.972	
	95% CI of Hazard Ratio	0.715 - 1.322	
	P-value	0.8678	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Functional Scale of Emotional Functioning	155 (46.3)	77 (46.4)	
	180 (53.7)	89 (53.6)	
Number of subjects with events, n (%)			
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	0.997 (0.817, 1.219)		
P-value	0.9803		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.8 (1.9, 4.6)	1.9 (1.8, 2.0)	
50%	14.1 (10.2, 23.2)	8.0 (4.6, 19.3)	
75%	- (35.8, -)	34.4 (19.3, -)	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.756		
95% CI of Hazard Ratio	0.573 - 0.997		
P-value [4]	0.0478		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.749		
95% CI of Hazard Ratio	0.569 - 0.988		
P-value	0.0412		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Functional Scale of Cognitive Functioning	191 (57.0)	89 (53.6)
Number of subjects with events, n (%)	144 (43.0)	77 (46.4)
Number of censored subjects, n (%)	1.063 [0.898, 1.260]	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.4765	
P-value		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	1.9 [1.2, 1.9]	1.9 [1.0, 1.9]
50%	6.6 [4.6, 11.5]	4.6 [2.8, 8.5]
75%	36.0 [25.5, -]	34.8 [12.0, -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	0.914	
95% CI of Hazard Ratio	0.709 - 1.179	
P-value [4]	0.5071	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.903	
95% CI of Hazard Ratio	0.702 - 1.163	
P-value	0.4397	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Functional Scale of Social Functioning	178 (53.1)	74 (44.6)
Number of subjects with events, n (%)	157 (46.9)	92 (55.4)
Number of censored subjects, n (%)	1.192 [0.979, 1.452]	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0810	
P-value	1.9 [1.8, 1.9]	1.8 [1.0, 1.9]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	11.4 [6.7, 17.4]	10.5 [4.9, 34.8]
25%	- [28.8, -]	- [34.8, -]
50%		
75%		
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	0.953	
95% CI of Hazard Ratio	0.724 - 1.254	
P-value [4]	0.7762	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.955	
95% CI of Hazard Ratio	0.727 - 1.254	
P-value	0.7856	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

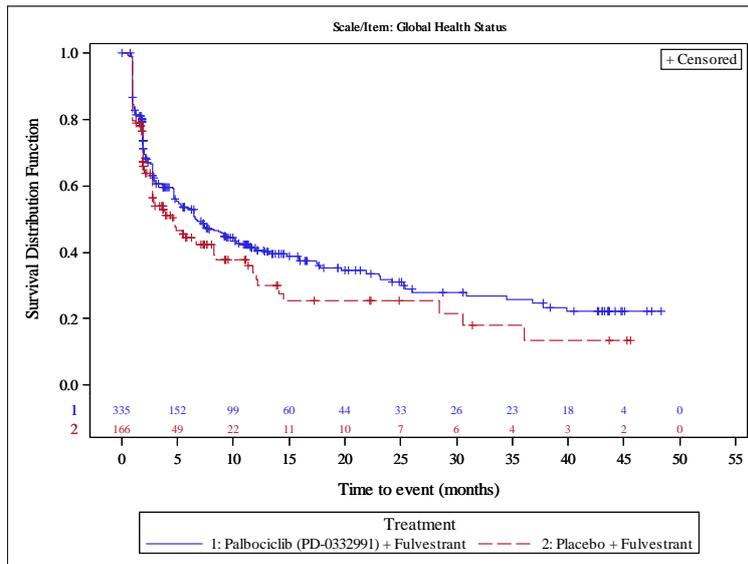


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

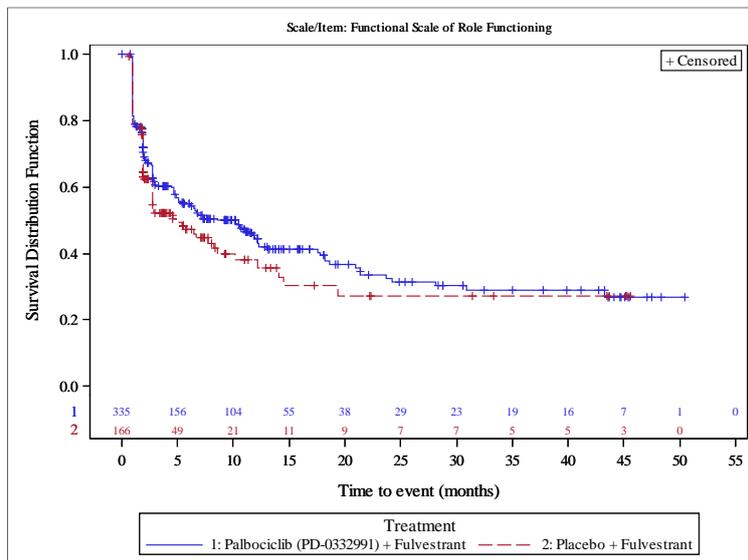


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

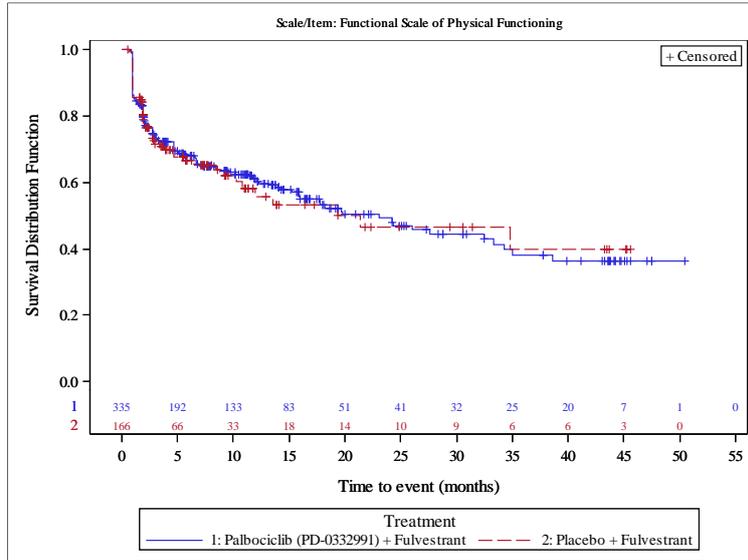


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

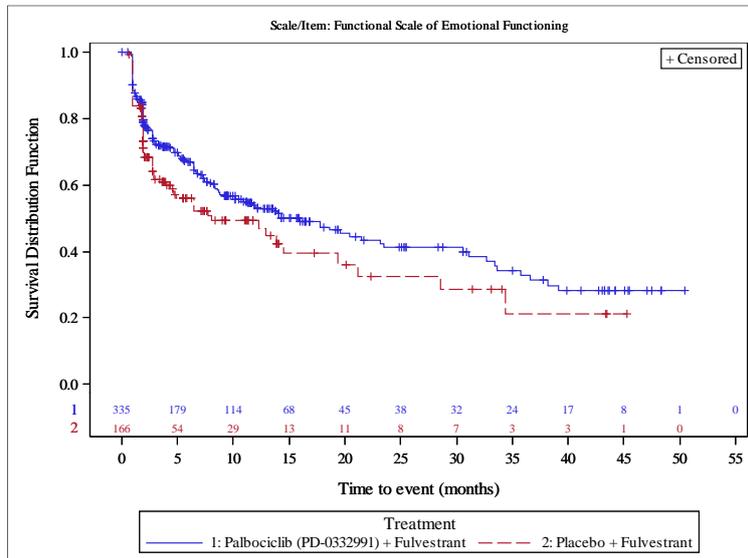


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final

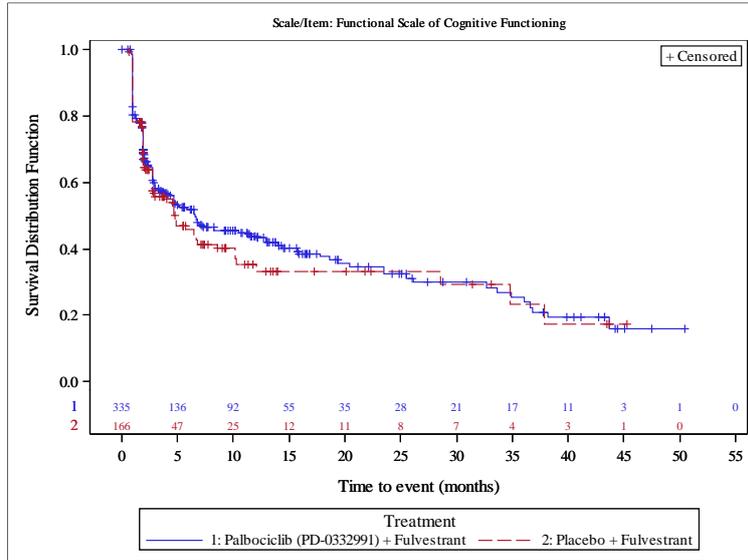
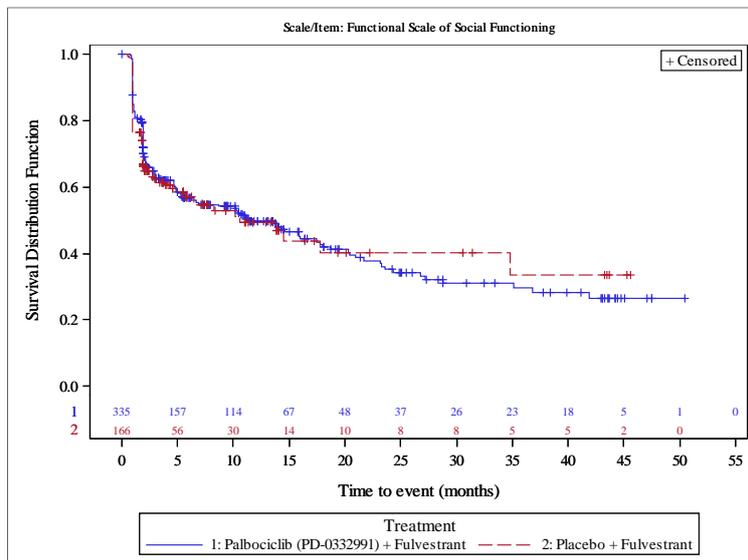


Figure 1023.P1.2002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 PRO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G3.5: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-BR23

Table 1023.PI.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Systemic Therapy Side Effects	183 (54.6)	61 (36.7)	
Number of subjects with events, n (%)	152 (45.4)	105 (63.3)	
Number of censored subjects, n (%)	1.487 [1.190, 1.856]		
Relative Risk (95% CI) [1]			
P-value	0.0005		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.9 [1.9, 2.6]	1.9 [1.0, 3.1]	
50%	8.3 [6.5, 11.8]	45.6 [6.6, -]	
75%	39.9 [26.7, -]	- [45.6, -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.272		
95% CI of Hazard Ratio	0.949 - 1.704		
P-value [4]	0.0950		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.244		
95% CI of Hazard Ratio	0.930 - 1.663		
P-value	0.1256		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Breast Symptoms	97 (29.0)	40 (24.1)	
Number of subjects with events, n (%)	238 (71.0)	126 (75.9)	
Number of censored subjects, n (%)	1.202 [0.874, 1.651]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.2574		
P-value	8.6 [4.8, 14.5]	7.9 [2.8, 15.9]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	- [28.7, -]	- [15.9, -]	
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%			
75%			
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.829		
95% CI of Hazard Ratio	0.639 - 1.350		
P-value [4]	0.7141		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.896		
95% CI of Hazard Ratio	0.618 - 1.298		
P-value	0.5787		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Arm Symptoms	182 (54.3)	88 (53.0)	
Number of subjects with events, n (%)	153 (45.7)	78 (47.0)	
Number of censored subjects, n (%)	1.025 [0.861, 1.219]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.7819		
P-value	1.9 [1.8, 2.0]	1.9 [1.0, 1.9]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	10.1 [6.7, 12.2]	5.1 [2.8, 8.3]	
25%	45.4 [34.3, -]	- [10.3, -]	
50%			
75%			
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.813		
95% CI of Hazard Ratio	0.629 - 1.053		
P-value [4]	0.1262		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.793		
95% CI of Hazard Ratio	0.614 - 1.025		
P-value	0.0870		

Table 1023.PI.2002.2
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
Population: All Patients
Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
PRO Analysis Population

[1] Estimated using normal approximation.
[2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
[5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Upset By Hair Loss	44 (13.1)	11 (6.6)	
Number of subjects with events, n (%)	291 (86.9)	155 (93.4)	
Number of censored subjects, n (%)	1.982 [1.051, 3.736]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0344		
P-value	- [- , -]	- [- , -]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	- [- , -]	- [- , -]	
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.682		
95% CI of Hazard Ratio	0.865 - 3.269		
P-value [4]	0.1207		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.695		
95% CI of Hazard Ratio	0.873 - 3.288		
P-value	0.1144		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

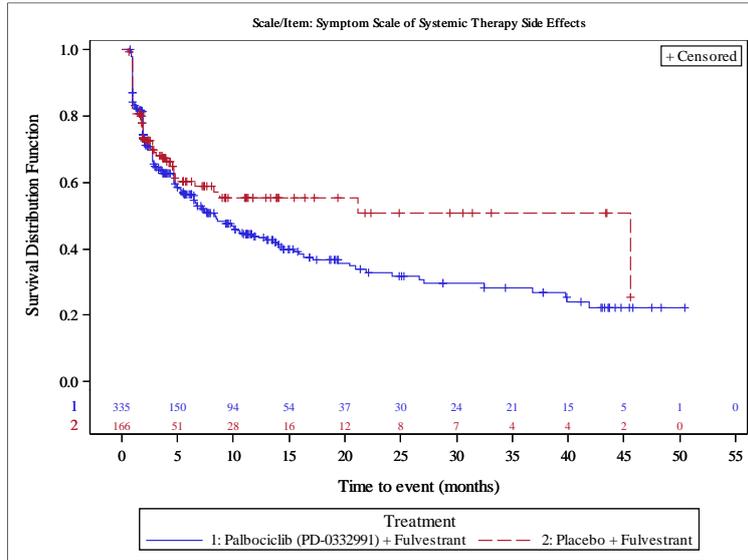


Figure 1023.P1.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

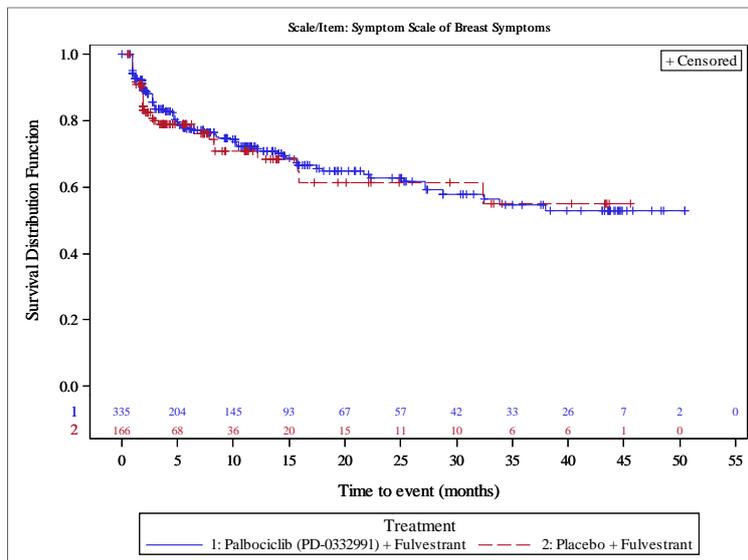


Figure 1023.P1.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

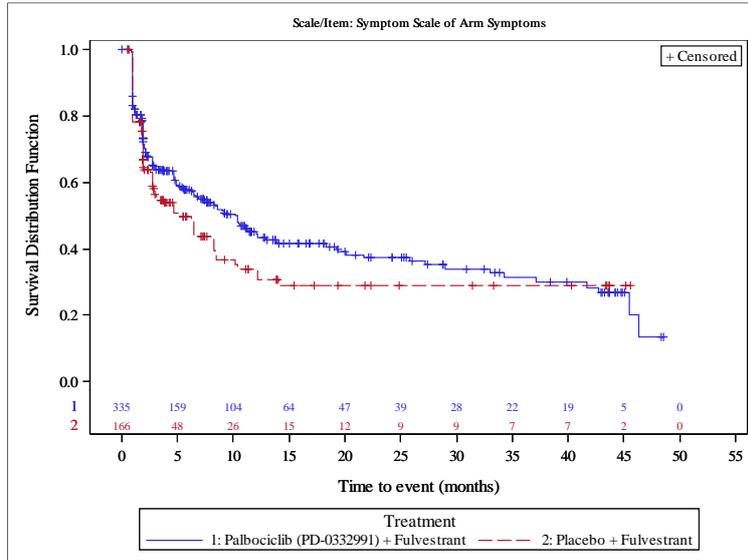
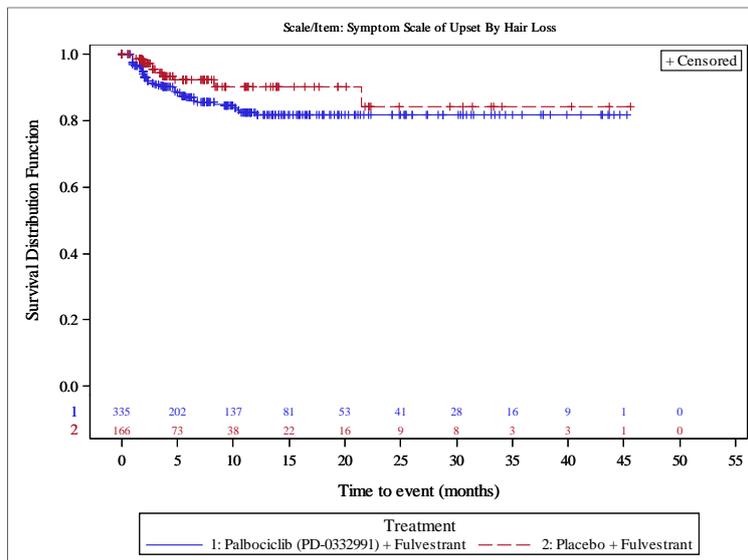


Figure 1023.P1.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final



Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Functional Scale of Body Image	146 (43.6)	60 (36.1)	
	189 (56.4)	106 (63.9)	
Number of subjects with events, n (%)	1.206 [0.952, 1.527]		
Number of censored subjects, n (%)	0.1203		
Relative Risk (95% CI) [1]			
P-value	2.8 [1.9, 3.5]	2.8 [1.9, 3.1]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	15.9 [10.8, 24.2]	14.5 [8.3, -]	
25%	- [- , -]	- [34.8, -]	
50%			
75%			
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.971		
95% CI of Hazard Ratio	0.716 - 1.317		
P-value [4]	0.8421		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.962		
95% CI of Hazard Ratio	0.711 - 1.303		
P-value	0.8153		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Functional Scale of Sexual Functioning	100 (29.9)	44 (26.5)
Number of subjects with events, n (%)	235 (70.1)	122 (73.5)
Number of censored subjects, n (%)	1.126 [0.833, 1.523]	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.4403	
P-value	4.7 [2.8, 8.9]	4.6 [2.8, 12.0]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	- [- , -]	28.5 [23.0, -]
25%	- [- , -]	- [- , -]
50%	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	0.997	
95% CI of Hazard Ratio	0.697 - 1.425	
P-value [4]	0.9960	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.986	
95% CI of Hazard Ratio	0.691 - 1.408	
P-value	0.9387	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Functional Scale of Sexual Enjoyment	59 (17.6)	17 (10.2)
Number of subjects with events, n (%)	276 (82.4)	149 (89.8)
Number of censored subjects, n (%)	1.720 [1.036, 2.854]	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0359	
P-value		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	20.0 [13.4, -]	- [13.8, -]
25%	- [- , -]	- [- , -]
50%	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	1.449	
95% CI of Hazard Ratio	0.841 - 2.498	
P-value [4]	0.1746	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	1.429	
95% CI of Hazard Ratio	0.831 - 2.460	
P-value	0.1921	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Functional Scale of Future Perspective	122 (36.4)	58 (34.9)	
	213 (63.6)	108 (65.1)	
Number of subjects with events, n (%)			
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.042 [0.811, 1.340]		
P-value	0.7465		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	4.5 [2.0, 7.4]	1.9 [1.9, 4.6]	
50%	36.8 [18.0, -]	15.8 [10.1, -]	
75%	- [- , -]	- [40.8, -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.775		
95% CI of Hazard Ratio	0.564 - 1.067		
P-value [4]	0.1165		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.788		
95% CI of Hazard Ratio	0.575 - 1.082		
P-value	0.1414		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

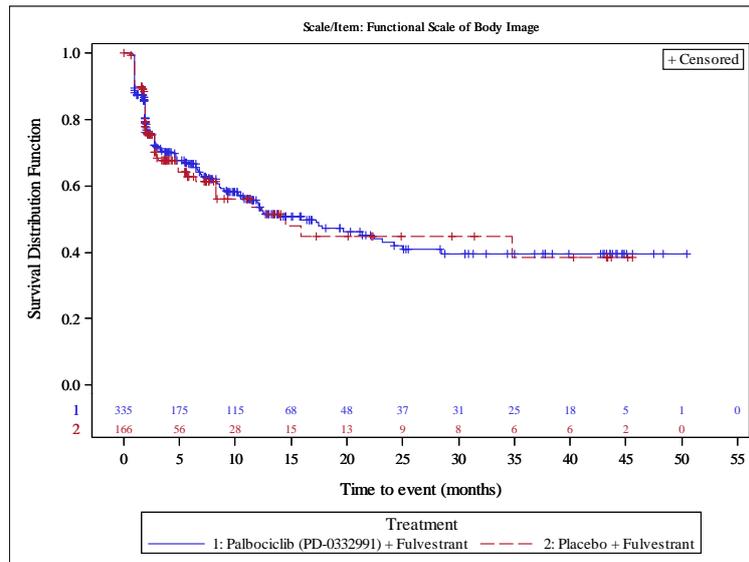


Figure 1023.P1.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

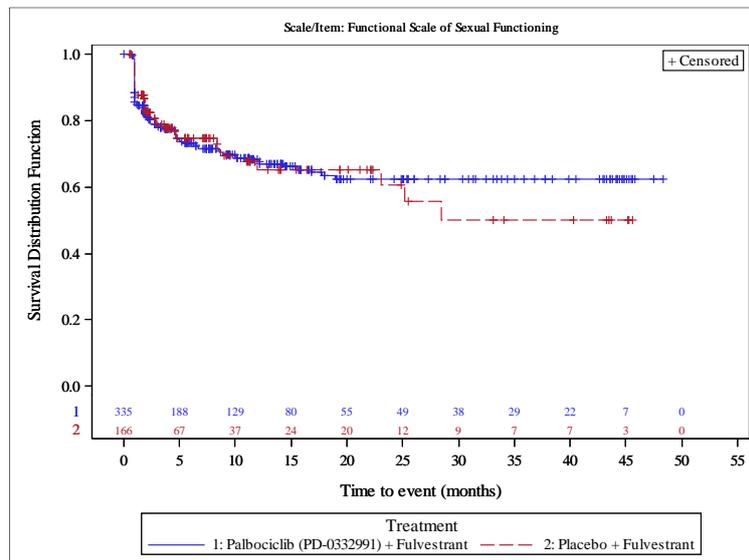


Figure 1023.P1.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final

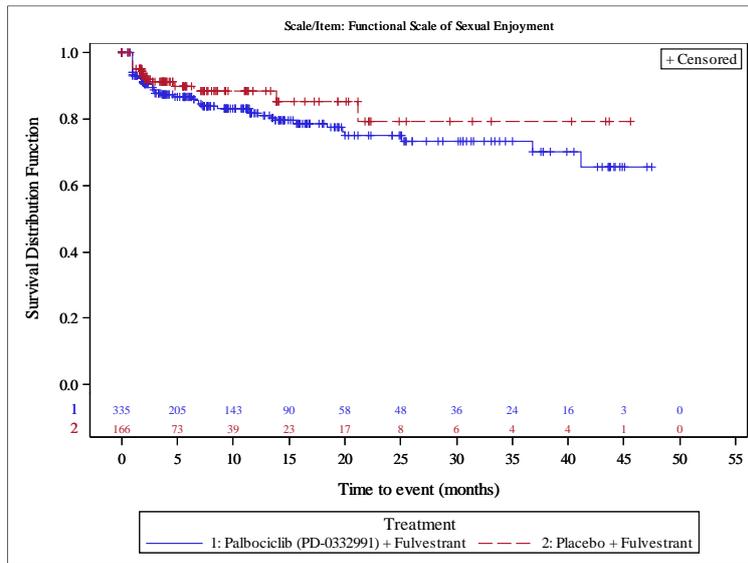
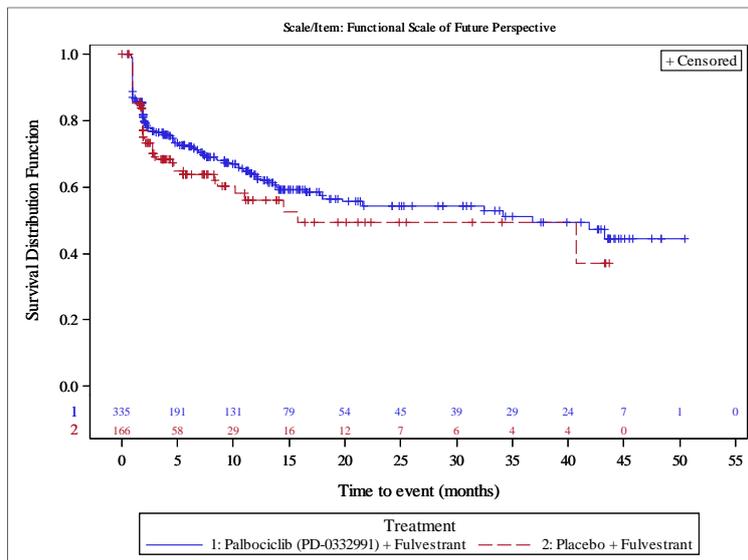


Figure 1023.P1.2002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 PRO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G3.6: Unerwünschte Ereignisse

Version: Final

Table 1023.P1.3002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	72 (20.9)	33 (19.2)
Number of censored subjects, n (%)	273 (79.1)	139 (80.8)
Relative Risk (95% CI) [1]	1.088 [0.752, 1.573]	
P-value	0.6552	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	19.6 [12.8, 26.0]	13.3 [6.1, 33.2]
50%	- [44.4, -]	- [29.6, -]
75%	- [-, -]	- [-, -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	0.768	
95% CI of Hazard Ratio	0.505 - 1.168	
P-value [4]	0.2167	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.775	
95% CI of Hazard Ratio	0.511 - 1.174	
P-value	0.2276	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3002.5
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant
 AS Treated Population

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	16 (4.6)	8 (4.7)
Number of censored subjects, n (%)	329 (95.4)	164 (95.3)
Relative Risk (95% CI) [1]	0.997 [0.435, 2.284]	
P-value	0.9945	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	- [- , -]	- [33.2, -]
50%	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	0.707	
95% CI of Hazard Ratio	0.299 - 1.668	
P-value [4]	0.4070	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.694	
95% CI of Hazard Ratio	0.294 - 1.636	
P-value	0.3998	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Version: Final

Table 1023.P1.3002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	24 (7.0)	9 (5.2)
Number of censored subjects, n (%)	321 (93.0)	163 (94.8)
Relative Risk (95% CI) [1]	1.329 (0.632, 2.797)	
P-value	0.4531	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	- [- , -]	- [33.2, -]
50%	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	0.937	
95% CI of Hazard Ratio	0.432 - 2.031	
P-value [4]	0.8511	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.921	
95% CI of Hazard Ratio	0.425 - 1.996	
P-value	0.8339	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3002.4
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Fulvestrant
 AS Treated Population

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	18 (5.2)	8 (4.7)
Number of censored subjects, n (%)	327 (94.8)	164 (95.3)
Relative Risk (95% CI) [1]	1.122 [0.498, 2.528]	
P-value	0.7817	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	- [- , -]	- [33.2, -]
50%	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	0.797	
95% CI of Hazard Ratio	0.343 - 1.851	
P-value [4]	0.5765	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.781	
95% CI of Hazard Ratio	0.336 - 1.814	
P-value	0.5633	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Version: Final

Table 1023.P1.3002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade ≥ 3)
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	278 (80.6)	48 (27.9)
Number of censored subjects, n (%)	67 (19.4)	124 (72.1)
Relative Risk (95% CI) [1]	2.887 [2.258, 3.692]	
P-value	<.0001	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	0.5 [- , -]	7.3 [3.5, 20.7]
50%	1.0 [0.9, 1.0]	34.7 [26.8, -]
75%	7.4 [4.4, 12.8]	- [37.5, -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	4.829	
95% CI of Hazard Ratio	3.545 - 6.578	
P-value [4]	<.0001	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	4.837	
95% CI of Hazard Ratio	3.554 - 6.583	
P-value	<.0001	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders	8 (2.3)	0 (0.0)	
Number of subjects with events, n (%)	337 (97.7)	172 (100.0)	
Number of censored subjects, n (%)	8.500 [0.493,146.41]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.1406		
P-value	- [- , -]	- [- , -]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	- [- , -]	- [- , -]	
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	-		
95% CI of Hazard Ratio			
P-value [4]			
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]			
95% CI of Hazard Ratio			
P-value			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Gastrointestinal disorders	9 (2.6)	4 (2.3)	
Number of subjects with events, n (%)	336 (97.4)	168 (97.7)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.122 [0.350, 3.591]		
P-value	0.8466		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.658		
95% CI of Hazard Ratio	0.195 - 2.222		
P-value [4]	0.4971		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.737		
95% CI of Hazard Ratio	0.224 - 2.430		
P-value	0.6155		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: General disorders and administration site conditions	15 (4.3)	4 (2.3)	
Number of subjects with events, n (%)	330 (95.7)	168 (97.7)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.870 (0.630, 5.548)		
P-value	0.2595		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.381		
95% CI of Hazard Ratio	0.455 - 4.198		
P-value [4]	0.5670		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.358		
95% CI of Hazard Ratio	0.446 - 4.132		
P-value	0.5884		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Infections and infestations	17 (4.9)	8 (4.7)	
Number of subjects with events, n (%)	328 (95.1)	164 (95.3)	
Number of censored subjects, n (%)	1.059 [0.467, 2.406]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.8903		
P-value	- [- , -]	- [29.6, -]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	- [- , -]	- [- , -]	
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.672		
95% CI of Hazard Ratio	0.283 - 1.593		
P-value [4]	0.3636		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.703		
95% CI of Hazard Ratio	0.300 - 1.649		
P-value	0.4161		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	3 (0.9)	5 (2.9)	
Number of subjects with events, n (%)	342 (99.1)	167 (97.1)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	0.299 (0.072, 1.237)		
P-value	0.0957		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [33.2, -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.198		
95% CI of Hazard Ratio	0.047 - 0.836		
P-value [4]	0.0146		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.188		
95% CI of Hazard Ratio	0.044 - 0.795		
P-value	0.0113		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (0.9)	4 (2.3)	
Number of subjects with events, n (%)	342 (99.1)	168 (97.7)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	0.374 [0.085, 1.652]		
P-value	0.1944		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.283		
95% CI of Hazard Ratio	0.062 - 1.293		
P-value [4]	0.0835		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.298		
95% CI of Hazard Ratio	0.066 - 1.350		
P-value	0.0961		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.2
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
Population: All Patients
Summary of Incidence and Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Nervous system disorders	7 (2.0)	4 (2.3)	
Number of subjects with events, n (%)	338 (98.0)	168 (97.7)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	0.872 (0.259, 2.940)		
P-value	0.8258		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [26.2, -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.473		
95% CI of Hazard Ratio	0.137 - 1.628		
P-value [4]	0.2246		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.508		
95% CI of Hazard Ratio	0.147 - 1.749		
P-value	0.2739		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (2.3)	7 (4.1)	
Number of subjects with events, n (%)	337 (97.7)	165 (95.9)	
Number of censored subjects, n (%)	0.570 [0.210, 1.545]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.2692		
P-value	- [- , -]	- [- , -]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	- [- , -]	- [- , -]	
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.449		
95% CI of Hazard Ratio	0.160 - 1.255		
P-value [4]	0.1176		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.469		
95% CI of Hazard Ratio	0.169 - 1.302		
P-value	0.1370		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
- [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade ≥ 3) with Incidence ≥ 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders	205 (59.4)	6 (3.5)	
Number of subjects with events, n (%)	140 (40.6)	166 (96.5)	
Number of censored subjects, n (%)	17.034 [7.724,37.566]		
Relative Risk (95% CI) [1]	<.0001		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	0.5 [0.5, 0.5]	- [- , -]	
50%	2.7 [1.4, 6.5]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	22.824		
95% CI of Hazard Ratio	10.131 - 51.422		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	22.856		
95% CI of Hazard Ratio	10.146 - 51.487		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia	14 (4.1)	4 (2.3)	
Number of subjects with events, n (%)	331 (95.9)	168 (97.7)	
Number of censored subjects, n (%)	1.745 (0.583, 5.221)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.3195		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.335		
95% CI of Hazard Ratio	0.434 - 4.104		
P-value [4]	0.6127		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.347		
95% CI of Hazard Ratio	0.439 - 4.135		
P-value	0.6016		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.3
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
Population: All Patients
Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Leukopenia	81 (23.5)	1 (0.6)	
Number of subjects with events, n (%)	264 (76.5)	171 (99.4)	
Number of censored subjects, n (%)	40.383 (5.668,287.70)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0002		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	14.8 (7.6, -)	- (- , -)	- (- , -)
50%	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
75%	- (- , -)	- (- , -)	- (- , -)
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	39.946		
95% CI of Hazard Ratio	5.557 - 287.16		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	39.970		
95% CI of Hazard Ratio	5.560 - 287.32		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	186 (53.9)	0 (0.0)	
Number of subjects with events, n (%)	159 (46.1)	172 (100.0)	
Number of censored subjects, n (%)	186.50 [11.692,2974.8]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0002		
P-value	0.5 [0.5, 0.9]		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	6.5 [2.0, 15.7]		
25%	- [- , -]		
50%			
75%			
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	-		
95% CI of Hazard Ratio			
P-value [4]			
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	-		
95% CI of Hazard Ratio			
P-value			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia	7 (2.0)	0 (0.0)	
	Number of subjects with events, n (%)	172 (100.0)	
	Number of censored subjects, n (%)		
	Relative Risk (95% CI) [1]		
	P-value	7.500 [0.431,130.55]	
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	0.1669	
	25%	- [- , -]	- [- , -]
	50%	- [- , -]	- [- , -]
	75%	- [- , -]	- [- , -]
	Stratified Analysis:		
	Hazard Ratio [3]	-	
	95% CI of Hazard Ratio		
	P-value [4]		
	Unstratified Analysis [5]:		
	Hazard Ratio [3]	-	
	95% CI of Hazard Ratio		
	P-value		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade ≥ 3) with Incidence ≥ 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Gastrointestinal disorders	18 (5.2)	6 (3.5)	
Number of subjects with events, n (%)	327 (94.8)	166 (96.5)	
Number of censored subjects, n (%)	1.496 (0.605, 3.700)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.3836		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.075		
95% CI of Hazard Ratio	0.421 - 2.745		
P-value [4]	0.8803		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.088		
95% CI of Hazard Ratio	0.428 - 2.764		
P-value	0.8587		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Ascites	0 (0.0)	4 (2.3)	
Number of subjects with events, n (%)	345 (100.0)	168 (97.7)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	0.056 (0.003, 1.026)		
P-value	0.0521		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	-		
95% CI of Hazard Ratio			
P-value [4]			
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	-		
95% CI of Hazard Ratio			
P-value			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: General disorders and administration site conditions	21 (6.1)	6 (3.5)	
Number of subjects with events, n (%)	324 (93.9)	166 (96.5)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.745 (0.718, 4.243)		
P-value	0.2195		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.399		
95% CI of Hazard Ratio	0.560 - 3.498		
P-value [4]	0.4698		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.407		
95% CI of Hazard Ratio	0.565 - 3.506		
P-value	0.4610		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue	9 (2.6)	2 (1.2)	
Number of subjects with events, n (%)	336 (97.4)	170 (98.8)	
Number of censored subjects, n (%)	2.243 (0.490,10.270)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.2978		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.726		
95% CI of Hazard Ratio	0.366 - 8.145		
P-value [4]	0.4850		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.855		
95% CI of Hazard Ratio	0.398 - 8.639		
P-value	0.4239		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade ≥ 3) with Incidence ≥ 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Infections and infestations	19 (5.5)	6 (3.5)	
Number of subjects with events, n (%)	326 (94.5)	166 (96.5)	
Number of censored subjects, n (%)	1.579 (0.642, 3.881)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.3197		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [45.3, -]	- [29.6, -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.979		
95% CI of Hazard Ratio	0.383 - 2.499		
P-value [4]	0.9643		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.012		
95% CI of Hazard Ratio	0.400 - 2.559		
P-value	0.9800		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	3 (0.9)	6 (3.5)	
Number of subjects with events, n (%)	342 (99.1)	166 (96.5)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	0.249 (0.063, 0.985)		
P-value	0.0475		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [33.2, -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.170		
95% CI of Hazard Ratio	0.042 - 0.686		
P-value [4]	0.0050		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.161		
95% CI of Hazard Ratio	0.040 - 0.655		
P-value	0.0038		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade ≥ 3) with Incidence $\geq 2\%$ by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Investigations	110 (31.9)	7 (4.1)	
Number of subjects with events, n (%)	235 (68.1)	165 (95.9)	
Number of censored subjects, n (%)	7.834 [3.731,16.450]		
Relative Risk (95% CI) [1]	<.0001		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	3.9 [1.4, 10.3]	- [21.2, -]	
50%	- [31.1, -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	8.111		
95% CI of Hazard Ratio	3.775 - 17.427		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	8.152		
95% CI of Hazard Ratio	3.795 - 17.514		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Investigations - PT: Alanine aminotransferase increased	7 (2.0)	1 (0.6)	
Number of subjects with events, n (%)	338 (98.0)	171 (99.4)	
Number of censored subjects, n (%)	3.490 [0.433,28.139]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.2405		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [29.6, -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	2.386		
95% CI of Hazard Ratio	0.288 - 19.787		
P-value [4]	0.4064		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	2.476		
95% CI of Hazard Ratio	0.301 - 20.397		
P-value	0.3838		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade ≥ 3) with Incidence ≥ 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased	11 (3.2)	4 (2.3)	
Number of subjects with events, n (%)	334 (96.8)	168 (97.7)	
Number of censored subjects, n (%)	1.371 [0.443, 4.243]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.5840		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [29.6, -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.976		
95% CI of Hazard Ratio	0.306 - 3.108		
P-value [4]	0.9674		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.995		
95% CI of Hazard Ratio	0.313 - 3.160		
P-value	0.9931		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased	67 (19.4)	0 (0.0)	
	Number of subjects with events, n (%)	172 (100.0)	
	Number of censored subjects, n (%)		
	Relative Risk (95% CI) [1]	67.500 [4.204,1083.8]	
	P-value	0.0029	
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
	25%	- [12.0, -]	- [- , -]
	50%	- [- , -]	- [- , -]
	75%	- [- , -]	- [- , -]
	Stratified Analysis:		
	Hazard Ratio [3]	-	
	95% CI of Hazard Ratio		
	P-value [4]		
	Unstratified Analysis [5]:		
	Hazard Ratio [3]	-	
	95% CI of Hazard Ratio		
	P-value		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Investigations - PT: White blood cell count decreased	54 (15.7)	0 (0.0)	
Number of subjects with events, n (%)	291 (84.3)	172 (100.0)	
Number of censored subjects, n (%)	54.500 [3.386,877,118]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0048		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
50%	- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	-		
95% CI of Hazard Ratio			
P-value [4]			
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	-		
95% CI of Hazard Ratio			
P-value			

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Metabolism and nutrition disorders	13 (3.8)	7 (4.1)	
Number of subjects with events, n (%)	332 (96.2)	165 (95.9)	
Number of censored subjects, n (%)	0.926 [0.376, 2.278]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.8669		
P-value	- [- , -]	- [26.8, -]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	- [- , -]	- [- , -]	
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.792		
95% CI of Hazard Ratio	0.314 - 2.000		
P-value [4]	0.6210		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.803		
95% CI of Hazard Ratio	0.318 - 2.024		
P-value	0.6402		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade ≥ 3) with Incidence ≥ 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (3.5)	10 (5.8)	
Number of subjects with events, n (%)	333 (96.5)	162 (94.2)	
Number of censored subjects, n (%)	0.598 [0.264, 1.357]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.2189		
P-value	- [- , -]	- [34.7, -]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	- [- , -]	- [- , -]	
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.436		
95% CI of Hazard Ratio	0.183 - 1.036		
P-value [4]	0.0534		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.445		
95% CI of Hazard Ratio	0.190 - 1.042		
P-value	0.0558		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Nervous system disorders			
	13 (3.8)	4 (2.3)	
	332 (96.2)	168 (97.7)	
Relative Risk (95% CI) [1]	1.620 (0.536, 4.895)		
P-value	0.3923		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.014		
95% CI of Hazard Ratio	0.327 - 3.145		
P-value [4]	0.9806		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.040		
95% CI of Hazard Ratio	0.336 - 3.222		
P-value	0.9450		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade ≥ 3) with Incidence ≥ 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (2.9)	7 (4.1)	
Number of subjects with events, n (%)	335 (97.1)	165 (95.9)	
Number of censored subjects, n (%)	0.712 (0.276, 1.839)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.4831		
P-value	- [- , -]	- [- , -]	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	- [- , -]	- [- , -]	
25%	- [- , -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.468		
95% CI of Hazard Ratio	0.172 - 1.274		
P-value [4]	0.1284		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.538		
95% CI of Hazard Ratio	0.203 - 1.425		
P-value	0.2057		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade ≥ 3) with Incidence ≥ 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Vascular disorders			
	10 (2.9)	2 (1.2)	
	335 (97.1)	170 (98.8)	
	2.493 [0.552,11.252]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.2349		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	- [- , -]	- [37.5, -]	
50%	- [- , -]	- [37.5, -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.692		
95% CI of Hazard Ratio	0.367 - 7.801		
P-value [4]	0.4954		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.694		
95% CI of Hazard Ratio	0.358 - 7.635		
P-value	0.5151		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE grade ≥ 3) with Incidence ≥ 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Vascular disorders - PT: Hypertension	9 (2.6)	1 (0.6)	
	Number of subjects with events, n (%)	171 (99.4)	
	Number of censored subjects, n (%)		
	Relative Risk (95% CI) [1]		
	P-value	4.487 [0.573,35.130]	
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	0.1528	
	25%	- [- , -]	- [37.5, -]
	50%	- [- , -]	- [37.5, -]
	75%	- [- , -]	- [- , -]
	Stratified Analysis:		
	Hazard Ratio [3]	2.905	
	95% CI of Hazard Ratio	0.365 - 23.134	
	P-value [4]	0.2914	
	Unstratified Analysis [5]:		
	Hazard Ratio [3]	2.851	
	95% CI of Hazard Ratio	0.357 - 22.733	
	P-value	0.3013	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
Any Adverse Event	341 (98.8)	161 (93.6)	
Number of subjects with events, n (%)	4 (1.2)	11 (6.4)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.056 [1.014, 1.100]		
P-value	0.0088		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	0.1 [0.0, 0.1]	0.0 [0.0, 0.1]	
50%	0.3 [0.2, 0.4]	0.2 [0.1, 0.4]	
75%	0.5 [- , -]	1.0 [0.5, 1.3]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.360		
95% CI of Hazard Ratio	1.118 - 1.654		
P-value [4]	0.0030		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.396		
95% CI of Hazard Ratio	1.149 - 1.698		
P-value	0.0012		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders	274 (79.4)	32 (18.6)	
Number of subjects with events, n (%)	71 (20.6)	140 (81.4)	
Number of censored subjects, n (%)	4.269 [3.109, 5.862]		
Relative Risk (95% CI) [1]	P-value <.0001		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	0.5 [- , -]	19.3 [8.3, 43.7]	
50%	0.6 [0.5, 1.0]	- [40.6, -]	
75%	4.6 [2.8, 9.9]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	7.760		
95% CI of Hazard Ratio	5.337 - 11.283		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	7.448		
95% CI of Hazard Ratio	5.154 - 10.762		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia	107 (31.0)	24 (14.0)	
Number of subjects with events, n (%)	238 (69.0)	148 (86.0)	
Number of censored subjects, n (%)	2.223 (1.485, 3.326)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0001		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	3.7 (2.8, 7.3)	40.6 (10.2, -)	
50%	- (- , -)	- (40.6, -)	
75%	- (- , -)	- (- , -)	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	2.144		
95% CI of Hazard Ratio	1.375 - 3.341		
P-value [4]	0.0006		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	2.174		
95% CI of Hazard Ratio	1.396 - 3.387		
P-value	0.0004		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Leukopenia	112 (32.5)	2 (1.2)	
Number of subjects with events, n (%)	233 (67.5)	170 (98.8)	
Number of censored subjects, n (%)	27.919 [6.980,111.67]		
Relative Risk (95% CI) [1]	<.0001		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	3.6 [1.0, 7.6]	- [- , -]	- [- , -]
50%	- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	29.266		
95% CI of Hazard Ratio	7.232 - 118.43		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	29.397		
95% CI of Hazard Ratio	7.266 - 118.94		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
Population: All Patients
Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	230 (66.7)	4 (2.3)	
Number of subjects with events, n (%)	115 (33.3)	168 (97.7)	
Number of censored subjects, n (%)	28.667 [10.852,75,726]		
Relative Risk (95% CI) [1]	<.0001		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	0.5 [- , -]	- [- , -]	
50%	1.0 [1.0, 1.6]	- [- , -]	
75%	- [13.1, -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	43.478		
95% CI of Hazard Ratio	16.169 - 116.91		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	43.233		
95% CI of Hazard Ratio	16.081 - 116.23		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Eye disorders			
	86 (24.9)	20 (11.6)	
	259 (75.1)	152 (88.4)	
	2.144 [1.366, 3.365]		
	0.0009		
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
	25% [6.3, 17.6]	[13.9, -]	
	50% [- , -]	[- , -]	
	75% [- , -]	[- , -]	
	Stratified Analysis:		
	Hazard Ratio [3]	1.853	
	95% CI of Hazard Ratio	1.136 - 3.023	
	P-value [4]	0.0122	
	Unstratified Analysis [5]:		
	Hazard Ratio [3]	1.830	
	95% CI of Hazard Ratio	1.124 - 2.980	
	P-value	0.0137	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Gastrointestinal disorders	248 (71.9)	105 (61.0)	
Number of subjects with events, n (%)	97 (28.1)	67 (39.0)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.178 [1.027, 1.350]		
P-value	0.0189		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	0.4 [0.3, 0.5]	0.4 [0.2, 0.5]	
50%	1.7 [1.1, 2.4]	2.4 [1.2, 4.6]	
75%	12.6 [9.1, 24.7]	- [10.5, -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.164		
95% CI of Hazard Ratio	0.926 - 1.463		
P-value [4]	0.1876		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.166		
95% CI of Hazard Ratio	0.928 - 1.465		
P-value	0.1853		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation	76 (22.0)	28 (16.3)	
Number of subjects with events, n (%)	269 (78.0)	144 (83.7)	
Number of censored subjects, n (%)	1.353 (0.914, 2.004)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.1312		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	23.2 (8.5, -)	- (10.3, -)	
25%	- (- , -)	- (- , -)	
50%	- (- , -)	- (- , -)	
75%	- (- , -)	- (- , -)	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.205		
95% CI of Hazard Ratio	0.780 - 1.863		
P-value [4]	0.3998		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.194		
95% CI of Hazard Ratio	0.773 - 1.845		
P-value	0.4246		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea	94 (27.2)	35 (20.3)	
Number of subjects with events, n (%)	251 (72.8)	137 (79.7)	
Number of censored subjects, n (%)	1.339 (0.951, 1.885)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0946		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	9.8 (5.8, 14.3)	10.6 (4.5, -)	
50%	- (45.5, -)	- (- , -)	
75%	- (- , -)	- (- , -)	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.090		
95% CI of Hazard Ratio	0.737 - 1.614		
P-value [4]	0.6658		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.122		
95% CI of Hazard Ratio	0.760 - 1.658		
P-value	0.5613		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
Population: All Patients
Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea	124 (35.9)	53 (30.8)	
Number of subjects with events, n (%)	221 (64.1)	119 (69.2)	
Number of censored subjects, n (%)	1.166 (0.895, 1.520)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.2541		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.1 [1.0, 4.8]	4.4 [1.3, 8.4]	
50%	- [32.1, -]	- [16.2, -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.070		
95% CI of Hazard Ratio	0.773 - 1.480		
P-value [4]	0.6811		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.092		
95% CI of Hazard Ratio	0.791 - 1.508		
P-value	0.5942		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
[5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
Population: All Patients
Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting	75 (21.7)	28 (16.3)	
Number of subjects with events, n (%)	270 (78.3)	144 (83.7)	
Number of censored subjects, n (%)	1.335 (0.901, 1.980)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.1498		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	16.5 (10.8, 36.2)	31.0 (7.3, -)	
50%	- (- , -)	- (38.8, -)	
75%	- (- , -)	- (- , -)	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.096		
95% CI of Hazard Ratio	0.707 - 1.698		
P-value [4]	0.6822		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.113		
95% CI of Hazard Ratio	0.719 - 1.723		
P-value	0.6295		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
[5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: General disorders and administration site conditions	243 (70.4)	107 (62.2)	
Number of subjects with events, n (%)	102 (29.6)	65 (37.8)	
Number of censored subjects, n (%)	1.132 (0.989, 1.296)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0715		
P-value	0.5 (0.4, 0.7)	0.3 (0.2, 0.5)	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	2.6 (1.9, 3.3)	2.0 (1.0, 4.7)	
25%	14.3 (10.1, 25.0)	27.4 (14.5, -)	
50%			
75%			
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.025		
95% CI of Hazard Ratio	0.815 - 1.288		
P-value [4]	0.8050		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.040		
95% CI of Hazard Ratio	0.829 - 1.306		
P-value	0.7055		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue	152 (44.1)	54 (31.4)	
	193 (55.9)	118 (68.6)	
	1.403 [1.092, 1.804]		
	0.0081		
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
	25%	1.4 [1.0, 2.7]	1.4 [0.6, 8.5]
	50%	16.5 [10.2, -]	- [27.4, -]
	75%	- [- , -]	- [- , -]
	Stratified Analysis:		
	Hazard Ratio [3]		
	95% CI of Hazard Ratio		
	P-value [4]		
	Unstratified Analysis [5]:		
	Hazard Ratio [3]		
	95% CI of Hazard Ratio		
	P-value		
	1.266		
	0.927 - 1.729		
	0.1338		
	1.282		
	0.939 - 1.750		
	0.1133		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Infections and infestations	188 (54.5)	60 (34.9)	
Number of subjects with events, n (%)	157 (45.5)	112 (65.1)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.562 [1.246, 1.958]		
P-value	0.0001		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	3.2 [2.3, 4.2]	4.1 [3.4, 5.8]	
50%	9.3 [7.4, 11.8]	14.8 [9.0, 32.2]	
75%	29.2 [17.5, 43.7]	32.8 [31.0, -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.283		
95% CI of Hazard Ratio	0.957 - 1.721		
P-value [4]	0.0954		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.313		
95% CI of Hazard Ratio	0.981 - 1.759		
P-value	0.0671		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

[1] Estimated using normal approximation.
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
Population: All Patients
Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Investigations			
Number of subjects with events, n (%)	187 (54.2)	37 (21.5)	
Number of censored subjects, n (%)	158 (45.8)	135 (78.5)	
Relative Risk (95% CI) [1]	2.520 [1.864, 3.406]		
P-value	<.0001		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	0.5 [0.5, 0.9]	12.1 [7.9, 24.0]	
50%	7.4 [4.6, 15.0]	- [24.0, -]	
75%	- [36.1, -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	2.950		
95% CI of Hazard Ratio	2.071 - 4.202		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	2.988		
95% CI of Hazard Ratio	2.099 - 4.253		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased	84 (24.3)	2 (1.2)	
Number of subjects with events, n (%)	261 (75.7)	170 (98.8)	
Number of censored subjects, n (%)	20.939 [5.214,84.094]		
Relative Risk (95% CI) [1]	<.0001		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	14.1 [1.9, -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	22.371		
95% CI of Hazard Ratio	5.503 - 90.944		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	22.214		
95% CI of Hazard Ratio	5.464 - 90.306		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Investigations - PT: White blood cell count decreased	107 (31.0)	7 (4.1)	
Number of subjects with events, n (%)	238 (69.0)	165 (95.9)	
Number of censored subjects, n (%)	7.621 [3.627,16.011]		
Relative Risk (95% CI) [1]	<.0001		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.7 [1.0, 7.4]	- [- , -]	- [- , -]
50%	- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	8.366		
95% CI of Hazard Ratio	3.892 - 17.982		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	8.297		
95% CI of Hazard Ratio	3.861 - 17.831		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
Population: All Patients
Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Metabolism and nutrition disorders			
Number of subjects with events, n (%)	103 (29.9)	34 (19.8)	
Number of censored subjects, n (%)	242 (70.1)	138 (80.2)	
Relative Risk (95% CI) [1]	1.510 [1.073, 2.126]		
P-value	0.0181		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	8.0 [4.7, 12.6]	16.2 [9.8, -]	
50%	- [30.7, -]	- [27.9, -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.242		
95% CI of Hazard Ratio	0.841 - 1.835		
P-value [4]	0.2737		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.274		
95% CI of Hazard Ratio	0.863 - 1.880		
P-value	0.2212		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
[2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
[3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
[4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
[5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
Population: All Patients
Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	208 (60.3)	104 (60.5)	
Number of subjects with events, n (%)	137 (39.7)	68 (39.5)	
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	0.997 (0.860, 1.156)		
P-value	0.9694		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.5 (1.2, 2.1)	0.7 (0.5, 1.0)	
50%	7.3 (5.6, 10.1)	3.4 (1.9, 5.9)	
75%	24.1 (17.2, 39.0)	23.6 (9.0, -)	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.740		
95% CI of Hazard Ratio	0.583 - 0.940		
P-value [4]	0.0135		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.744		
95% CI of Hazard Ratio	0.587 - 0.942		
P-value	0.0143		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
- [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia	69 (20.0)	37 (21.5)	
Number of subjects with events, n (%)	276 (80.0)	135 (78.5)	
Number of censored subjects, n (%)	0.930 [0.652, 1.326]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.6875		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	15.3 [12.0, 28.3]	12.9 [6.5, 23.6]	
50%	- [- , -]	34.7 [23.6, -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.700		
95% CI of Hazard Ratio	0.467 - 1.049		
P-value [4]	0.0828		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.705		
95% CI of Hazard Ratio	0.472 - 1.055		
P-value	0.0877		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Nervous system disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	168 (48.7)	75 (43.6)
	Number of censored subjects, n (%)	177 (51.3)	97 (56.4)
	Relative Risk (95% CI) [1]	1.117 [0.913, 1.366]	
	P-value	0.2829	
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
	25%	1.3 [0.9, 2.0]	1.0 [0.5, 2.2]
	50%	13.7 [8.3, 20.1]	15.1 [7.7, 22.4]
	75%	- [39.1, -]	- [22.4, -]
	Stratified Analysis:		
	Hazard Ratio [3]	0.980	
	95% CI of Hazard Ratio	0.745 - 1.288	
	P-value [4]	0.8803	
	Unstratified Analysis [5]:		
	Hazard Ratio [3]	0.978	
	95% CI of Hazard Ratio	0.744 - 1.286	
	P-value	0.8740	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache	99 (28.7)	37 (21.5)	
Number of subjects with events, n (%)	246 (71.3)	135 (78.5)	
Number of censored subjects, n (%)	1.334 (0.959, 1.856)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0874		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	7.7 (3.7, 12.8)	12.4 (6.4, 27.8)	
50%	- (- , -)	- (27.8, -)	
75%	- (- , -)	- (- , -)	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.107		
95% CI of Hazard Ratio	0.756 - 1.619		
P-value [4]	0.5973		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.122		
95% CI of Hazard Ratio	0.768 - 1.641		
P-value	0.5484		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Psychiatric disorders	84 (24.3)	35 (20.3)	
	261 (75.7)	137 (79.7)	
Number of subjects with events, n (%)			
Number of censored subjects, n (%)			
Relative Risk (95% CI) [1]	1.197 [0.844, 1.697]		
P-value	0.3141		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	10.1 [7.4, 26.9]	19.3 [4.3, -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.996		
95% CI of Hazard Ratio	0.669 - 1.482		
P-value [4]	0.9820		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.004		
95% CI of Hazard Ratio	0.675 - 1.493		
P-value	0.9848		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	168 (48.7)	56 (32.6)	
Number of subjects with events, n (%)	177 (51.3)	116 (67.4)	
Number of censored subjects, n (%)	1.496 (1.176, 1.903)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0011		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.8 (1.8, 3.5)	3.6 (1.5, 6.4)	
50%	11.8 (8.8, 16.7)	22.5 (17.2, -)	
75%	- (43.5, -)	- (- , -)	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.288		
95% CI of Hazard Ratio	0.949 - 1.747		
P-value [4]	0.1027		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.302		
95% CI of Hazard Ratio	0.961 - 1.763		
P-value	0.0876		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

[1] Estimated using normal approximation.
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Cough	77 (22.3)	24 (14.0)	
Number of subjects with events, n (%)	268 (77.7)	148 (86.0)	
Number of censored subjects, n (%)	1.600 [1.051, 2.435]		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.0284		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	13.2 [10.4, 24.3]	22.5 [10.4, -]	
25%	- [42.0, -]	- [- , -]	
50%	- [- , -]	- [- , -]	
75%	- [- , -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	1.213		
95% CI of Hazard Ratio	0.763 - 1.926		
P-value [4]	0.4125		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.203		
95% CI of Hazard Ratio	0.798 - 1.910		
P-value	0.4313		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	169 (49.0)	41 (23.8)	
Number of subjects with events, n (%)	176 (51.0)	131 (76.2)	
Number of censored subjects, n (%)	2.055 [1.541, 2.741]		
Relative Risk (95% CI) [1]	<.0001		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.6 [1.2, 2.5]	8.4 [3.2, 19.8]	
50%	9.2 [5.1, 20.4]	- [20.1, -]	
75%	- [45.3, -]	- [- , -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	2.098		
95% CI of Hazard Ratio	1.490 - 2.954		
P-value [4]	<.0001		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	2.080		
95% CI of Hazard Ratio	1.478 - 2.928		
P-value	<.0001		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 AS Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Vascular disorders	98 (28.4)	41 (23.8)	
Number of subjects with events, n (%)	247 (71.6)	131 (76.2)	
Number of censored subjects, n (%)	1.192 (0.869, 1.633)		
Relative Risk (95% CI) [1]	0.2757		
P-value			
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	5.7 [3.8, 12.9]	7.5 [3.8, 16.6]	
50%	- [- , -]	37.5 [16.6, -]	
75%	- [- , -]	- [37.5, -]	
Stratified Analysis:			
Hazard Ratio [3]	0.992		
95% CI of Hazard Ratio	0.687 - 1.433		
P-value [4]	0.9665		
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.987		
95% CI of Hazard Ratio	0.684 - 1.424		
P-value	0.9466		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3002.6
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Febrile Neutropenia (Adverse Event of Special Interest)
 AS Treated Population

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	3 (0.9)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	342 (99.1)	172 (100.0)
Relative Risk (95% CI) [1]	3.500 [0.182, 67.378]	
P-value	0.4064	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	- [- ; -]	- [- ; -]
50%	- [- ; -]	- [- ; -]
75%	- [- ; -]	- [- ; -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI of Hazard Ratio		
P-value [4]		
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI of Hazard Ratio		
P-value		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

[1] Estimated using normal approximation.
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3002.7
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Neutropenic Sepsis (Adverse Event of Special Interest)
 AS Treated Population

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	344 (99.7)	172 (100.0)
Relative Risk (95% CI) [1]	1.500 [0.061, 36.630]	
P-value	0.8036	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	- [- ; -]	- [- ; -]
50%	- [- ; -]	- [- ; -]
75%	- [- ; -]	- [- ; -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI of Hazard Ratio		
P-value [4]		
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI of Hazard Ratio		
P-value		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3002.8
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Neutropenic Infection (Adverse Event of Special Interest)
 AS Treated Population

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	345 (100.0)	172 (100.0)
Relative Risk (95% CI) [1]	-	-
P-value	-	-
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	-	-
25%	- [- ; -]	- [- ; -]
50%	- [- ; -]	- [- ; -]
75%	- [- ; -]	- [- ; -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	-	-
95% CI of Hazard Ratio	-	-
P-value [4]	-	-
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	-	-
95% CI of Hazard Ratio	-	-
P-value	-	-

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3002.9
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event according to SMO Lens Disorders (Adverse Event of Special Interest)
 AS Treated Population

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	36 (10.4)	6 (3.5)
Number of censored subjects, n (%)	309 (89.6)	166 (96.5)
Relative Risk (95% CI) [1]	2.991 [1.285, 6.961]	
P-value	0.0110	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	- [31.1, -]	- [24.3, -]
50%	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	2.271	
95% CI of Hazard Ratio	0.951 - 5.419	
P-value [4]	0.0576	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	2.264	
95% CI of Hazard Ratio	0.951 - 5.391	
P-value	0.0577	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Version: Final

Table 1023.P1.3002.10
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event according to SMO Interstitial lung disease (Adverse Event of Special Interest)
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	6 (1.7)	3 (1.7)
Number of censored subjects, n (%)	339 (98.3)	169 (98.3)
Relative Risk (95% CI) [1]	0.997 [0.252, 3.939]	
P-value	0.9967	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	- [- ; -]	- [- ; -]
50%	- [- ; -]	- [- ; -]
75%	- [- ; -]	- [- ; -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	0.758	
95% CI of Hazard Ratio	0.186 - 3.092	
P-value [4]	0.6983	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.746	
95% CI of Hazard Ratio	0.183 - 3.033	
P-value	0.6808	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Table 1023.P1.3002.11
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event according to SMO Torsade de pointes/QT prolongation (Adverse Event of Special Interest)
 AS Treated Population

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
Number of subjects with events, n (%)	3 (0.9)	2 (1.2)
Number of censored subjects, n (%)	342 (99.1)	170 (98.8)
Relative Risk (95% CI) [1]	0.748 [0.126, 4.434]	
P-value	0.7490	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	- [- ; -]	- [- ; -]
50%	- [- ; -]	- [- ; -]
75%	- [- ; -]	- [- ; -]
Stratified Analysis:		
Hazard Ratio [3]	0.544	
95% CI of Hazard Ratio	0.089 - 3.339	
P-value [4]	0.5048	
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.555	
95% CI of Hazard Ratio	0.091 - 3.381	
P-value	0.5177	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Any AE	8 (2.3)	55 (15.9)	221 (64.1)	49 (14.2)	8 (2.3)	0	341 (98.8)	53 (30.8)	60 (34.9)	41 (23.8)	4 (2.3)	3 (1.7)	0	161 (93.6)
Being queried	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
ELEVATED ALKALINE PHOSPHATE	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	18 (5.2)	51 (14.8)	174 (50.4)	30 (8.7)	1 (0.3)	0	274 (79.4)	16 (9.3)	10 (5.8)	6 (3.5)	0	0	0	32 (18.6)
Anaemia	45 (13.0)	48 (13.9)	14 (4.1)	0	0	0	107 (31.0)	12 (7.0)	8 (4.7)	4 (2.3)	0	0	0	24 (14.0)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eosinophilia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Febrile neutropenia	0	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Haematotoxicity	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	5 (1.4)	26 (7.5)	80 (23.2)	1 (0.3)	0	0	112 (32.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
Leukopenia	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Lymph node pain	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	6 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Lymphopenia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Macrocytosis	4 (1.2)	40 (11.6)	158 (45.8)	28 (8.1)	0	0	230 (66.7)	1 (0.6)	3 (1.7)	0	0	0	0	4 (2.3)
Neutropenia	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Neutrophilia	33 (9.6)	11 (3.2)	5 (1.4)	2 (0.6)	0	0	51 (14.8)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	23 (6.7)	6 (1.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	31 (9.0)	7 (4.1)	2 (1.2)	0	0	0	0	9 (5.2)
Angina pectoris	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bundle branch block left	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Bundle branch block right	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiomegaly	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiovascular insufficiency	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery disease	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary ostial stenosis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Extrasystoles	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Myocardial fibrosis	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	5 (1.4)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Palpitations	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pericardial effusion	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Pericarditis	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Sinus tachycardia	9 (2.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	10 (2.9)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	0	4 (2.3)
Tachycardia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Syringomyelia	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	14 (4.1)	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	21 (6.1)	6 (3.5)	2 (1.2)	0	0	0	0	8 (4.7)
Auricular swelling	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cerumen impaction	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Deafness bilateral	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Deafness unilateral	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Ear discomfort	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Ear pain	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Ear pruritus	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Eustachian tube disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Hypoaacusis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
Middle ear inflammation	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Motion sickness	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Vertigo	7 (2.0)	2 (0.6)	0	0	0	0	9 (2.6)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Endocrine disorders	2 (0.6)	4 (1.2)	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	10 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0
Cushingoid	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Goitre	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoparathyroidism	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	69 (20.0)	16 (4.6)	1 (0.3)	0	0	0	86 (24.9)	15 (8.7)	5 (2.9)	0	0	0	0	20 (11.6)
Asthenopia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Cataract	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Cataract nuclear	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Corneal disorder	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Diplopia	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Disorder of orbit	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Dry eye	13 (4.3)	0	0	0	0	0	13 (3.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	3 (1.7)
Episcleritis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Eye allergy	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eye discharge	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorder	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eye discharge	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eye inflammation	4 (1.2)	4 (1.2)	0	0	0	0	8 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Eye irritation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye oedema	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0	0	6 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Eye pain	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Eye pruritus	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eye swelling	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid disorder	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Eyelid oedema	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid ptosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypermetropia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Keratitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	23 (6.7)	2 (0.6)	0	0	0	0	25 (7.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Macular degeneration	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Macular fibrosis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Meibomian gland dysfunction	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Myopia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Ocular discomfort	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Ocular hyperaemia	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Ocular hypertension	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Ocular vascular disorder	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Periorbital oedema	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Photophobia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Photopsia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Retinal degeneration	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)		
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Retinal drusen	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Retinal tear	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
Retinopathy hypertensive	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Scleritis	23 (6.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	24 (7.0)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	0
Vision blurred	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Visual acuity reduced	5 (1.4)	3 (0.9)	0	0	0	0	8 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Visual impairment	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Vitreous disorder	4 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	124 (35.9)	106 (30.7)	18 (5.2)	0	0	0	248 (71.9)	76 (44.2)	23 (13.4)	6 (3.5)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	5 (1.4)	2 (0.6)	0	0	0	0	7 (2.0)	5 (2.9)	0	0	0	0	0
Abdominal discomfort	16 (4.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	21 (6.1)	5 (2.9)	4 (2.3)	0	0	0	0
Abdominal distension	21 (6.1)	8 (2.3)	2 (0.6)	0	0	0	31 (9.0)	9 (5.2)	4 (2.3)	0	0	0	0
Abdominal pain	4 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Abdominal pain lower	14 (4.1)	8 (2.3)	1 (0.3)	0	0	0	23 (6.7)	14 (8.1)	1 (0.6)	0	0	0	0
Abdominal pain upper	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (1.2)	0	0	0	0	0
Abdominal tenderness	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Anal incontinence	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Anal inflammation	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Anal pruritus	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	0
Anorectal disorder	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Aphthous ulcer	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Ascites	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0	0	0	5 (1.4)	0	4 (2.3)	0	0	0	0
Chapped lips	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Chelitis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Colitis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Constipation	63 (18.3)	43 (12.5)	1 (0.3)	0	0	0	76 (22.0)	25 (14.5)	3 (1.7)	0	0	0	0
Crohn's disease	2 (0.6)	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	8 (2.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0
Dental caries	72 (20.9)	22 (6.4)	1 (0.3)	0	0	0	94 (27.2)	25 (14.5)	8 (4.7)	2 (1.2)	0	0	0
Diarrhoea	26 (7.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	27 (7.8)	15 (8.7)	1 (0.6)	0	0	0	0
Dry mouth	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Duodenal ulcer	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Duodenogastric reflux	24 (7.0)	15 (4.3)	1 (0.3)	0	0	0	40 (11.6)	7 (4.1)	2 (1.2)	0	0	0	0
Dyspepsia	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0	6 (1.7)	5 (2.9)	0	0	0	0	0
Dysphagia	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Enteritis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Epigastric discomfort	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Eructation	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Faeces pale	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0	0	0	8 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Flatulence	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0	0	0	7 (2.0)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Food poisoning	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Gastric disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastric polyps	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastric volvulus	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0
Gastritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal dysplasia	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal sounds abnormal	12 (3.5)	9 (2.6)	2 (0.6)	0	0	0	23 (6.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0
Gastroesophageal reflux disease	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Gingival discoloration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gingival erythema	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Gingival pain	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Glossitis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Glossodynia	5 (1.4)	0	0	0	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0 (0.6)
Haematochezia	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Haemorrhoids	5 (1.4)	3 (0.9)	0	0	0	0	8 (2.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hiatus hernia	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia, obstructive	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoesthesia oral	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Intestinal obstruction	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Lip blister	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Lip disorder	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Lip dry	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Lip swelling	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Lip ulceration	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	7 (2.0)	2 (0.6)	0	0	0	0	9 (2.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Nausea	87 (25.2)	55 (10.1)	2 (0.6)	0	0	0	124 (35.9)	47 (27.3)	5 (2.9)	1 (0.6)	0	0	0	53 (30.8)
Odynophagia	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Oesophageal stenosis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cesophageal pain	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cesophagitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oral discomfort	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Oral disorder	4 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Oral pain	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0	0	0	8 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Pancreatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parosmia oral	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Plicated tongue	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	5 (1.5)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Regurgitation	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Salivary gland pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Salivary gland pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Sensitivity of teeth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	32 (9.3)	16 (4.6)	2 (0.6)	0	0	0	50 (14.5)	5 (2.9)	0	0	0	0	0	5 (2.9)
Tongue discomfort	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Tongue disorder	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Tongue loss	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Tooth loss	8 (2.3)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	13 (3.8)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Toothache	55 (15.9)	18 (5.2)	2 (0.6)	0	0	0	75 (21.7)	24 (14.0)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	28 (16.3)
Vomiting	133 (38.6)	89 (25.8)	15 (4.3)	1 (0.3)	5 (1.4)	0	243 (70.4)	66 (38.4)	35 (20.3)	6 (3.5)	0	0	0	107 (62.2)
General disorders and administration site conditions	19 (5.5)	7 (2.0)	0	1 (0.3)	0	0	27 (7.8)	9 (5.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	13 (7.6)
Asthenia	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Axillary pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Capsular contracture associated with breast implant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Catheter site pain	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	5 (1.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Chest discomfort	8 (2.3)	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	15 (4.3)	7 (4.1)	4 (2.3)	0	0	0	0	11 (6.4)
Chest pain	10 (2.9)	0	0	0	0	0	10 (2.9)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Chills	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disease progression	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Early satiety	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Face oedema	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Facial pain	88 (25.5)	55 (15.9)	9 (2.6)	0	0	0	152 (44.1)	35 (20.3)	17 (9.9)	2 (1.2)	0	0	0	54 (31.4)
Fatigue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Palbociclib (PD-0332991) Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Feeling cold	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gait disturbance	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
General physical health deterioration	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Generalised oedema	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Influenza like illness	24 (7.0)	7 (2.0)	0	0	0	0	31 (9.0)	4 (2.3)	0	0	0	0	0	5 (2.9)
Injection site extravasation	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
Injection site bruising	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Injection site discomfort	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	5 (2.9)
Injection site erythema	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Injection site fibrosis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Injection site induration	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Injection site mass	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Injection site pain	22 (6.4)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	26 (7.5)	19 (11.0)	0	0	0	0	0	19 (11.0)
Injection site paraesthesia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Injection site pruritus	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Injection site rash	12 (3.5)	3 (0.9)	0	0	0	0	15 (4.3)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Injection site reaction	10 (2.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	11 (3.1)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Localised oedema	11 (3.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0	17 (4.9)	5 (2.9)	2 (1.2)	0	0	0	0	7 (4.1)
Malaise	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.3)	0	0	0	0	0	4 (2.3)
Mucosal inflammation	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (2.3)
Multiple organ dysfunction syndrome	6 (1.7)	5 (1.4)	0	0	0	0	11 (3.1)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	12 (6.9)
Non-cardiac chest pain	31 (9.0)	7 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	39 (11.3)	11 (6.4)	2 (1.2)	0	0	0	0	13 (7.6)
Oedema peripheral	13 (3.8)	0	0	0	0	0	13 (3.8)	6 (3.5)	7 (4.1)	2 (1.2)	0	0	0	15 (8.7)
Pain	6 (1.7)	0	0	0	0	0	6 (1.7)	0	0	0	0	0	0	6 (3.4)
Rhinitis	9 (2.6)	0	0	0	0	0	9 (2.6)	0	0	0	0	0	0	9 (5.2)
Peripheral swelling	41 (11.9)	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	47 (13.6)	7 (4.1)	3 (1.7)	0	0	0	0	10 (5.8)
Pyrexia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Temperature pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Temperature intolerance	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Tenderness	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Ulcer	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Withdrawal syndrome	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Xerosis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	3 (0.9)	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0	9 (2.6)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)
Bile duct stone	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Cholecystitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Cholelithiasis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Drug-induced liver injury	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatic cyst	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatic failure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatic pain	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Hepatocellular injury	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatomegaly	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Jaundice	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Liver disorder	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Immune system disorders	4 (1.2)	5 (1.4)	0	1 (0.3)	0	0	10 (2.9)	4 (2.3)	0	0	0	0	0	4 (2.3)
Contrast media allergy	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Contrast media reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	5 (1.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Sarcoidosis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Seasonal allergy	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.1)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant													
	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)								
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Infections and infestations	62 (18.0)	107 (31.0)	15 (4.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	188 (54.5)	24 (14.0)	30 (17.4)	6 (3.5)	0	0	0	60 (34.9)
Abscess	0 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Angular cheilitis	0 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Appendicitis	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Atypical pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Bacteremia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacterial vulvovaginitis	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Breast cellulitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	4 (1.2)	10 (2.9)	0	0	0	0	14 (4.1)	1 (0.6)	3 (1.7)	0	0	0	0	3 (1.7)
Candida infection	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Catheter site infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Cellulitis	1 (0.3)	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cervicitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic sinusitis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Clostridium difficile infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	6 (1.7)	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	12 (3.5)	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.7)
Croup infections	3 (0.9)	6 (1.7)	0	0	0	0	9 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	3 (1.7)
Cystitis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Ear infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enteritis infectious	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis infectious	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Escherichia sepsis	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Eye infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye infection	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Eye inflammation	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Fungal infection	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Fungal skin infection	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Furuncle	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gastric infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0	0	0	8 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Gastrointestinal viral infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Genital herpes	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Gingival abscess	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Helicobacter gastritis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Helminthic infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatitis C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatitis	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0	0	5 (1.4)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Herpes simplex	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes virus infection	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0	0	5 (1.4)	0	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
Herpes zoster	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hordeolum	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Impetigo	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Infection	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Infectious pleural effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	7 (2.0)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	12 (3.5)	7 (4.1)	3 (1.7)	0	0	0	0	10 (5.8)
Kidney infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Labyrinthitis	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Lip infection	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	5 (1.4)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Lung infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied. Percentages are calculated in reference to N. Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Palbociclib (PD-0332991) Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Lymphangitis	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Mastitis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Mastoiditis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Meningitis aseptic	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Mucosal infection	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nail infection	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	32 (9.3)	18 (5.2)	0	0	0	0	50 (14.5)	9 (5.2)	5 (2.9)	0	0	0	0	14 (8.1)
Neutropenic sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Oral herpes	5 (1.4)	2 (0.6)	0	0	0	0	7 (2.0)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Osteomyelitis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media acute	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Paronychia	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Parotitis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	1 (0.3)	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0	0	9 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0
Pyelonephritis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash pustular	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0	0	5 (1.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory tract infection viral	0	3 (0.9)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	12 (3.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	13 (3.8)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Sinusitis	5 (1.4)	7 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	13 (3.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	3 (1.7)
Skin infection	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tinea cruris	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Tinea pedis	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Tooth abscess	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	2 (0.6)	7 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	10 (2.9)	0	0	0	0	0	0	0
Tracheitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tracheobronchitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	17 (4.9)	25 (7.2)	2 (0.6)	0	0	0	44 (12.8)	6 (3.5)	7 (4.1)	0	0	0	0	1 (0.6)
Urinary tract infection	5 (1.4)	30 (8.7)	0	0	0	0	35 (10.1)	7 (4.1)	6 (3.5)	1 (0.6)	0	0	0	13 (7.6)
Urosepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vaginal infection	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Viral infection	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Viral pharyngitis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Wound infection	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	34 (9.9)	17 (4.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	54 (15.7)	12 (7.0)	9 (5.2)	6 (3.5)	0	0	0	27 (15.7)
Ankle fracture	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Arthropod bite	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Breast injury	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Chest injury	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Compression fracture	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Contusion	18 (5.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	19 (5.5)	4 (2.3)	0	0	0	0	0	4 (2.3)
Corneal abrasion	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Fall	10 (2.9)	6 (1.7)	0	0	0	0	16 (4.6)	7 (4.1)	5 (2.9)	1 (0.6)	0	0	0	13 (7.6)
Femur fracture	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Foot fracture	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Fracture	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)		
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Blood uric acid increased	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Breath sounds abnormal	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Cardiac murmur	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Computerised tomogram thorax abnormal	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Culture urine positive	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Haematocrit decreased	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Heart rate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Human epidermal growth factor receptor decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver function test increased	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0	7 (2.0)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	4 (1.2)	13 (3.8)	54 (15.7)	13 (3.8)	0	0	84 (24.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Neutrophil count increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	29 (8.4)	9 (2.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	42 (12.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0
Pulmonary physical examination abnormal	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Red blood cell count decreased	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Troponin increased	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Urine output decreased	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Vital test positive	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vital capacity decreased	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Vitamin D decreased	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	10 (2.9)	6 (1.7)	0	0	0	0	16 (4.6)	2 (1.2)	3 (1.7)	0	0	0	0
Weight increased	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0	0	6 (1.7)	4 (2.3)	3 (1.7)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	10 (2.9)	43 (12.5)	52 (15.1)	2 (0.6)	0	0	107 (31.0)	4 (2.3)	3 (1.7)	0	0	0	0
White blood cell count increased	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	65 (18.8)	25 (7.2)	13 (3.8)	0	0	0	103 (29.9)	18 (10.5)	9 (5.2)	7 (4.1)	0	0	0
Decreased appetite	41 (11.9)	15 (4.3)	4 (1.2)	0	0	0	60 (17.4)	13 (7.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0
Dehydration	3 (0.9)	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	10 (2.9)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
Diabetes mellitus	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Gout	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Hypercholesterolaemia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	7 (2.0)	4 (2.3)	2 (1.2)	0	0	0	0
Hyperkalaemia	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.2)	0	0	0	0
Hypernatraemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
Hypertatraemia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (2.3)	0	0	0	0
Hypocalcaemia	5 (1.4)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	10 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Hypoglycaemia	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	11 (3.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	12 (3.5)	3 (1.7)	0	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	8 (2.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	9 (2.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0
Hyponatraemia	4 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Hypophagia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hypophosphataemia	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Increased appetite	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
Malnutrition	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Underweight	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Vitamin B12 deficiency	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Vitamin D deficiency	116 (33.6)	80 (23.2)	12 (3.5)	0	0	0	208 (60.3)	57 (33.1)	37 (21.5)	9 (5.2)	1 (0.6)	0	0	104 (60.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	45 (13.0)	21 (6.1)	3 (0.9)	0	0	0	69 (20.0)	26 (15.1)	10 (5.8)	1 (0.6)	0	0	0	37 (21.5)
Arthralgia	7 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	0	8 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
Arthritis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Arthropathy	38 (11.0)	23 (6.7)	5 (1.4)	0	0	0	66 (19.1)	21 (12.2)	10 (5.8)	3 (1.7)	0	0	0	34 (19.8)
Back pain	19 (5.5)	6 (1.7)	3 (0.9)	0	0	0	28 (8.1)	4 (2.3)	3 (1.7)	2 (1.2)	0	0	0	9 (5.2)
Bursitis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Exostosis	4 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (1.2)	4 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Flank pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Foot deformity	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	4 (2.3)
Groin pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Joint noise	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Joint range of motion decreased	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Joint stiffness	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Joint swelling	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Kyphosis	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Limb discomfort	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Mobility decreased	29 (8.4)	6 (1.7)	0	0	0	0	35 (10.1)	11 (6.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	12 (7.0)
Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Muscle twitching	5 (1.4)	2 (0.6)	0	0	0	0	7 (2.0)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Muscular weakness	17 (4.9)	3 (0.9)	0	0	0	0	20 (5.8)	7 (4.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	9 (5.2)
Musculoskeletal chest pain	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal discomfort	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal disorder	28 (8.1)	14 (4.1)	1 (0.3)	0	0	0	43 (12.5)	13 (7.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	16 (9.3)
Musculoskeletal pain	10 (2.9)	0	0	0	0	0	10 (2.9)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Musculoskeletal stiffness	30 (8.7)	5 (1.4)	0	0	0	0	35 (10.1)	12 (7.0)	3 (1.7)	0	0	0	0	15 (8.7)
Myalgia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Neck mass	11 (3.2)	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0	18 (5.2)	6 (3.5)	2 (1.2)	0	0	0	0	8 (4.7)
Neck pain	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Osteonecrosis	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Osteoporosis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Pain in extremity	38 (11.0)	20 (5.8)	1 (0.3)	0	0	0	59 (17.1)	15 (8.7)	9 (5.2)	3 (1.7)	0	0	0	27 (15.7)
Pain in jaw	11 (3.2)	2 (0.6)	0	0	0	0	13 (3.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	3 (1.7)
Pathological fracture	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Periarthritis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Plantar fasciitis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Pubic pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Rheumatic disorder	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Rotator cuff syndrome	5 (1.4)	6 (1.7)	0	0	0	0	11 (3.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Spinal pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Tendon pain	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Tendonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trismus	6 (1.7)	0	3 (0.9)	0	0	0	9 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	0	0	0	6 (3.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma gastric	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Benign neoplasm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bone neoplasm	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Breast cancer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant													
	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)								
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Cancer pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Endometrial cancer	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Melanocytic naevus	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Meningioma	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasm	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Tumour pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.2)
Tumour ulceration	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Uterine leiomyoma	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	117 (33.9)	38 (11.0)	13 (3.8)	0	0	0	168 (48.7)	54 (31.4)	17 (9.9)	3 (1.7)	0	0	0	75 (43.6)
Ageusia	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Anosmia	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Anosmia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Aphasia	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Balance disorder	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Burning sensation	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Carotid artery stenosis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cauda equina syndrome	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Cognitive disorder	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Cranial nerve palsies multiple	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Disturbance in attention	49 (14.2)	7 (2.0)	2 (0.6)	0	0	0	58 (16.9)	16 (9.3)	2 (1.2)	0	0	0	0	18 (10.5)
Dizziness	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Drug withdrawal convulsions	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	6 (3.5)	1 (0.6)	0	0	0	0	7 (4.1)
Dysarthria	24 (7.0)	3 (0.9)	0	0	0	0	27 (7.8)	6 (3.5)	0	0	0	0	0	6 (3.5)
Eyegingivitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exophthalmos	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Facial paresis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Head discomfort	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Headache	77 (22.3)	19 (5.5)	3 (0.9)	0	0	0	99 (28.7)	29 (16.9)	8 (4.7)	0	0	0	0	37 (21.5)
Hypersomnia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypoesthesia	11 (3.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	12 (3.5)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Iliod nerve disorder	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Intercostal neuralgia	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic stroke	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	0	4 (2.3)
Lethargy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Memory impairment	5 (1.4)	0	0	0	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Migraine with aura	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	6 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.3)
Nerve compression	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Neuralgia	4 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (1.2)	0	3 (1.7)	0	0	0	0	3 (1.7)
Neuropathy peripheral	5 (1.4)	0	0	0	0	0	5 (1.4)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Optic neuritis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Paresthesia	15 (4.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	19 (5.5)	5 (2.9)	1 (0.6)	0	0	0	0	5 (2.9)
Paresis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parosmia	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Peripheral sensory neuropathy	9 (2.6)	0	0	0	0	0	9 (2.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	0	4 (2.3)
Polyneuropathy	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Presyncope	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Sciatica	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	3 (1.7)
Seizure	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied. Percentages are calculated in reference to N. Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)				
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	
Sinus headache	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Somnolence	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Speech disorder	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Speech disorder	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	3 (1.7)
Syncope	0	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.9)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Transient ischaemic attack	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Tremor	4 (1.2)	0	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Vocal cord paralysis	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vocal cord paresis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Product issues	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Device connection issue	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Device occlusion	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	53 (15.4)	25 (7.2)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	84 (24.3)	19 (11.0)	14 (8.1)	2 (1.2)	0	0	0	0	35 (20.3)
Affect lability	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Agitation	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Anxiety	10 (2.9)	9 (2.6)	0	0	0	0	19 (5.5)	5 (2.9)	5 (2.9)	0	0	0	0	0	10 (5.8)
Anxiety disorder	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Confusional state	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Delirium	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Depressed mood	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Depression	14 (4.1)	11 (3.2)	2 (0.6)	0	0	0	27 (7.8)	2 (1.2)	6 (3.5)	1 (0.6)	0	0	0	0	9 (5.2)
Emotional disorder	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Genito-pevic pain/penetration disorder	33 (9.6)	9 (2.6)	1 (0.3)	0	0	0	43 (12.5)	12 (7.0)	5 (2.9)	0	0	0	0	0	17 (9.9)
Insomnia	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Irritability	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Libido decreased	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Mental status changes	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Mood altered	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Mood swings	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Panic attack	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychotic disorder	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Restlessness	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Sleep disorder	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Stress	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Suicide attempt	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	23 (6.7)	9 (2.6)	1 (0.3)	0	0	0	33 (9.6)	8 (4.7)	0	0	0	0	0	0	8 (4.7)
Acute kidney injury	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Azotemia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bladder pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromaturia	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Chronic kidney disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cystitis noninfective	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysuria	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Haematuria	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hydronephrosis	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	4 (2.3)	0	0	0	0	0	0	4 (2.3)
Incontinence	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Incontinence urgency	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Nocturia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Poliakuria	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal failure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Stress urinary incontinence	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

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

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)				
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	
Tubulointerstitial nephritis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	11 (6.4)
Urinary incontinence	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary retention	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Urine abnormality	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Urine odour abnormal	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	19 (5.5)	13 (3.8)	1 (0.3)	0	0	0	33 (9.6)	7 (4.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	0	11 (6.4)
Amenorrhoea	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Breast inflammation	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Breast mass	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Breast oedema	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Breast pain	7 (2.0)	4 (1.2)	0	0	0	0	11 (3.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Cervical polyp	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspareunia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Genital discomfort	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Genital haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Menorrhagia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nipple pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Ovarian cyst	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Pelvic pain	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0	0	0	5 (1.4)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	3 (1.7)
Perineal pain	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vaginal discharge	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	4 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Vaginal haemorrhage	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Vulvovaginal discomfort	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal dryness	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Vulvovaginal inflammation	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	106 (30.7)	51 (14.8)	9 (2.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	168 (48.7)	30 (17.4)	19 (11.0)	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	56 (32.6)
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Allergic sinusitis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Bronchial hyperreactivity	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchial obstruction	0	3 (0.9)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchospasm	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Cough	60 (17.4)	16 (4.6)	1 (0.3)	0	0	0	77 (22.3)	13 (7.6)	11 (6.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	24 (14.0)
Dry throat	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysphonia	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	5 (1.4)	3 (1.7)	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Dyspnoea	26 (7.5)	20 (5.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	48 (13.9)	10 (5.8)	4 (2.3)	2 (1.2)	0	0	0	0	16 (9.3)
Dyspnoea exertional	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	6 (1.7)	2 (0.6)	0	0	0	0	8 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	4 (2.3)	0	0	0	0	0	0	4 (2.3)
Haemoptysis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Hiccups	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoxia	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Laryngeal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
Laryngeal inflammation	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Laryngeal pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Lung infiltration	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	10 (2.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	11 (3.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Nasal discomfort	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal dryness	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal inflammation	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal pruritus	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)							
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)				
Skin and subcutaneous tissue disorders	137	(39.7)	28	(8.4)	3	(0.9)	0	0	169	(49.0)	36	(20.9)	5	(2.9)	0	0	41	(23.8)
Acne	3	(0.9)	0	0	0	0	0	0	63	(18.3)	4	(1.2)	0	0	0	0	11	(6.4)
Alopecia	63	(18.3)	4	(1.2)	0	0	0	0	67	(19.4)	11	(6.4)	0	0	0	0	0	0
Blister	4	(1.2)	0	0	0	0	0	0	4	(1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cold sweat	2	(0.6)	0	0	0	0	0	0	2	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0	0	0
Decubitus ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0	0	0
Dermal cyst	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	2	(0.6)	0	0	0	0	0	0	2	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	2	(0.6)	0	0	0	0	0	0	2	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	1	(0.3)	1	(0.3)	0	0	0	0	2	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dry skin	26	(7.5)	2	(0.6)	0	0	0	0	28	(8.1)	3	(1.7)	0	0	0	0	3	(1.7)
Echymosis	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Eczema	10	(2.9)	1	(0.3)	0	0	0	0	11	(3.2)	3	(1.7)	0	0	0	0	1	(0.6)
Erythema nodosum	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hair colour changes	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	3	(0.9)	3	(0.9)	0	0	0	0	6	(1.7)	2	(1.2)	0	0	0	0	2	(1.2)
Hyperkeratosis	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ingrowing nail	2	(0.6)	1	(0.3)	0	0	0	0	3	(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Itching scar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0
Lipohypertrophy	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Madarosis	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	1	(0.3)	1	(0.3)	0	0	0	0	2	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nail ridging	3	(0.9)	0	0	0	0	0	0	3	(0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Night sweats	6	(1.7)	3	(0.9)	0	0	0	0	9	(2.6)	2	(1.2)	0	0	0	0	2	(1.2)
Onychalgia	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Onychoclasia	5	(1.4)	0	0	0	0	0	0	5	(1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
Onycholysis	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	1	(0.6)	0	0	0	0	1	(0.6)
Onychomadesis	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Pain of skin	5 (1.4)	0 (0.3)	0	0	0	0	5 (1.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Perioral dermatitis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	28 (8.1)	4 (1.2)	0	0	0	0	32 (9.3)	11 (6.4)	2 (1.2)	0	0	0	0	13 (7.6)
Pruritus	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Pruritus generalised	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Purpura	37 (10.7)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0	43 (12.5)	8 (4.7)	0	0	0	0	0	8 (4.7)
Rash	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Rash erythematous	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash macular	11 (3.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	13 (3.8)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Rash maculo-papular	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Rash papular	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Rash disorder	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Skin fissures	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Skin haemorrhage	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hypertrophy	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Skin induration	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Skin irritation	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Skin lesion	7 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	0	8 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin mass	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Skin odour abnormal	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Swelling face	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Toxic skin eruption	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Urticaria	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Surgical and medical procedures	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
Dental care	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin lesion removal	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Wound drainage	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	56 (16.2)	32 (9.3)	10 (2.9)	0	0	0	98 (28.4)	27 (15.7)	12 (7.0)	2 (1.2)	0	0	0	41 (23.8)
Aortitis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Embolism	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Flushing	5 (1.4)	0	0	0	0	0	5 (1.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Hot flush	5 (1.4)	0	0	0	0	0	5 (1.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Haematoma	45 (13.0)	11 (3.2)	0	0	0	0	56 (16.2)	24 (14.0)	5 (2.9)	1 (0.6)	0	0	0	30 (17.4)
Hypertension	1 (0.3)	17 (4.9)	9 (2.6)	0	0	0	27 (7.8)	4 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	6 (3.5)
Hypertensive crisis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypotension	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	0	6 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Infarction	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoedema	8 (2.3)	3 (0.9)	0	0	0	0	11 (3.2)	4 (2.3)	0	0	0	0	0	4 (2.3)
Orthostatic hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pelvic venous thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Peripheral venous disease	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Subclavian vein thrombosis	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Varicose vein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vena cava thrombosis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.P1.3001.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Any AE	2 (0.6)	13 (3.8)	40 (11.6)	9 (2.6)	8 (2.3)	0	72 (20.9)	0	9 (5.2)	19 (11.0)	2 (1.2)	3 (1.7)	0	33 (19.2)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	6 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	8 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Febrile neutropenia	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiovascular insufficiency	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Pericarditis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperthyroidism	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoparathyroidism	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	0	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Cataract	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Diplopia	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	3 (0.9)	6 (1.7)	0	0	0	9 (2.6)	0	1 (0.6)	3 (1.7)	0	0	0	4 (2.3)
Abdominal pain	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Ascites	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Duodenal ulcer	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gastric volvulus	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gastroesophageal reflux disease	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia, obstructive	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Intestinal obstruction	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Oesophageal stenosis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pancreatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	4 (1.2)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	5 (1.4)	0	15 (4.3)	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	4 (2.3)
Asthenia	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disease progression	0	0	0	0	4 (1.2)	0	4 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
General physical health deterioration	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site fibrosis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Oedema Peripheral	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Pain	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pyrexia	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	0	0	5 (1.4)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Bile duct stone	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cholecystitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Cholelithiasis	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic failure	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	0	3 (0.9)	10 (2.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	17 (4.9)	0	3 (1.7)	5 (2.9)	0	0	0	8 (4.7)
Appendicitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atypical pneumonia	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Bacteremia	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	0	0	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Escherichia sepsis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Gastrointestinal infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Hepatitis C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infectious pleural effusion	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Meningitis aseptic	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Neutropenic sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media acute	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
Sepsionephritis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Sinusitis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (1.2)
Upper tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Urticaria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Viral infection	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	3 (0.9)	0	0	5 (2.9)	0	0	0	5 (2.9)
Femur fracture	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Fracture	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Heat illness	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Humerus fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lower limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Road traffic accident	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Sedation complication	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Investigations	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Troponin increased	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Dehydration	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)
Back pain	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)						Placebo + Fulvestrant (N=172)						Total n (%)		
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)		Missing n (%)	
Muscular weakness	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Osteonecrosis of jaw	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pain in extremity	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
Pathological fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	2 (1.2)
Adenocarcinoma gastric	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Breast cancer	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Endometrial cancer	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Rectal cancer	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	0	2 (0.6)	5 (1.4)	0	0	0	7 (2.0)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)
Carotid artery stenosis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Cauda equina syndrome	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Drug withdrawal convulsions	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Facial paralysis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Migraine	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Paresthesia	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Somnolence	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Transient ischaemic attack	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Vocal cord paresis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Product issues	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Device occlusion	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.3)
Depression	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Psychotic disorder	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Suicide attempt	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Breast mass	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.3)	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0	8 (2.3)	0	2 (1.2)	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0	0	7 (4.1)
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Dyspnoea	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Pleural effusion	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	0	0	3 (1.7)
Pulmonary embolism	0	0	3 (0.9)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)
Pulmonary hypertension	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Rash maculo-papular	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Skin disorder	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Vascular disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)
Deep vein thrombosis	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Any AE	2 (0.6)	5 (1.4)	13 (3.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	24 (7.0)	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0	9 (5.2)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	5 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
Anaemia	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
Ascites	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)
Nausea	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Disease progression	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	0	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Liver disorder	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Sarcoidosis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Infections and infestations	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Lower limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Investigations	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Bone pain	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Adenocarcinoma gastric	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Endometrial cancer	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Carotid artery stenosis	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral haemorrhage	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Vocal cord paralysis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Table 1023.PI.3001.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)						Placebo + Fulvestrant (N=172)						Total n (%)	
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)		Missing n (%)
Suicide attempt	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Breast mass	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Dyspnoea	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.PI.3001.4
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Fulvestrant by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)		Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)
Any AE	1 (0.3)	5 (1.4)	8 (2.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	18 (5.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0	8 (4.7)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Anaemia	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Ascites	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Nausea	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Disease progression	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Liver disorder	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Hypersensitivity	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoidosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Lower limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Investigations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Bone pain	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Adenocarcinoma gastric	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Endometrial cancer	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vocal cord paralysis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Breast mass	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.P1.3001.4
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Palbociclib (PD-0332991) Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Fulvestrant by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)							Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)	
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)		Missing n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)
Dyspnoea	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Version: Final

Table 1023.P1.3001.5
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)										Placebo + Fulvestrant (N=172)									
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)						
Any AE	1 (0.3)	5 (1.4)	8 (2.3)	0	2 (0.6)	0	16 (4.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0	8 (4.7)						
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0						
Anaemia	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0						
Thrombocytopenia	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0						
Endocrine disorders	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Hypopituitarism	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Gastrointestinal disorders	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)						
Ascites	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)						
Nausea	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Periodontal disease	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)						
Disease progression	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Fatigue	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)						
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0						
Drug-induced liver injury	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0						
Liver disorder	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0						
Immune system disorders	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)						
Sarcoidosis	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)						
Infections and infestations	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Pneumonia	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)						
Lower limb fracture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)						
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Bone pain	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)						
Adenocarcinoma gastric	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)						
Endometrial cancer	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Rectal cancer	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Nervous system disorders	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)						
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)						
Vocal cord paralysis	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Breast mass	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0						
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.2)						
Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)						

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Table 1023.PI.3001.5
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade
 AS Treated Population

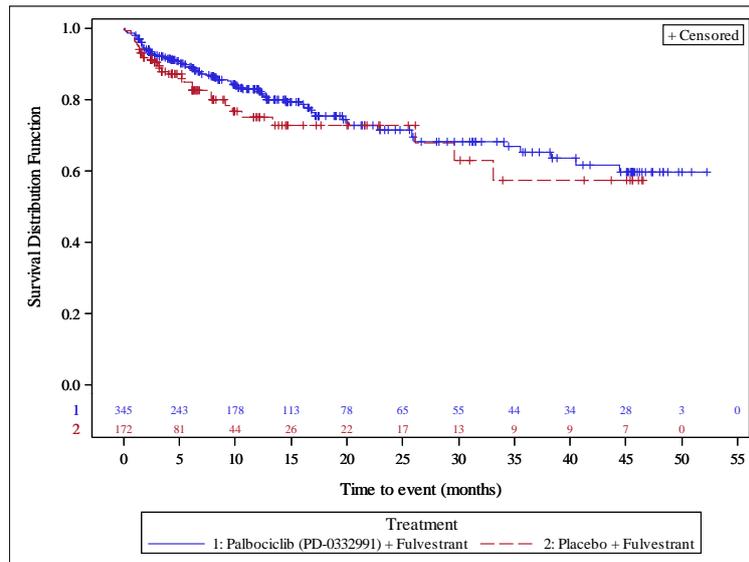
Version: Final

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)					Placebo + Fulvestrant (N=172)					Total n (%)	
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)		Missing n (%)
Dyspnoea	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA (v21.0) coding dictionary applied.
 Percentages are calculated in reference to N.
 Includes data up to 28 days after last dose of study drug.

Figure 1023.P1.3002.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event
 As Treated Population

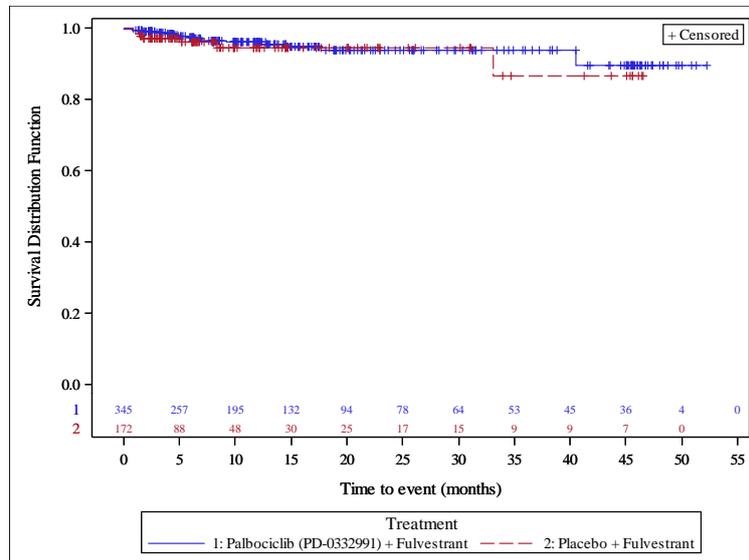
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3002.5
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo and Fulvestrant
 As Treated Population

Version: Final

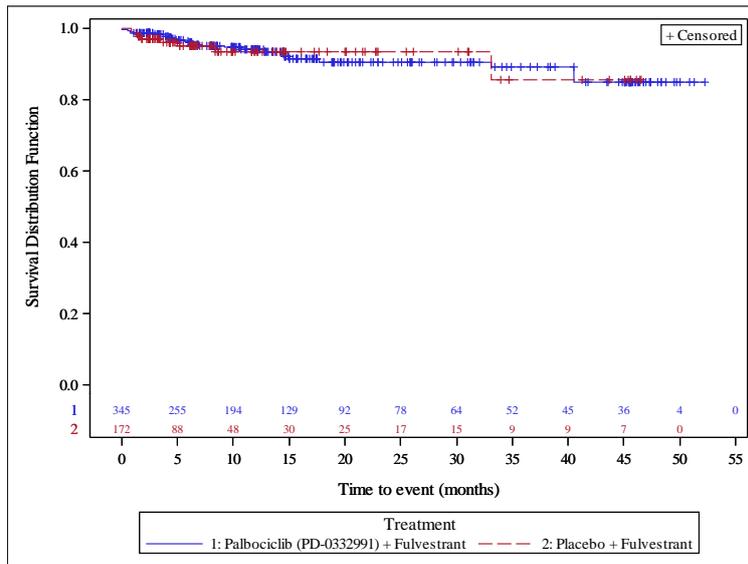


Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

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

Figure 1023.P1.3002.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Palbociclib/Placebo
 As Treated Population

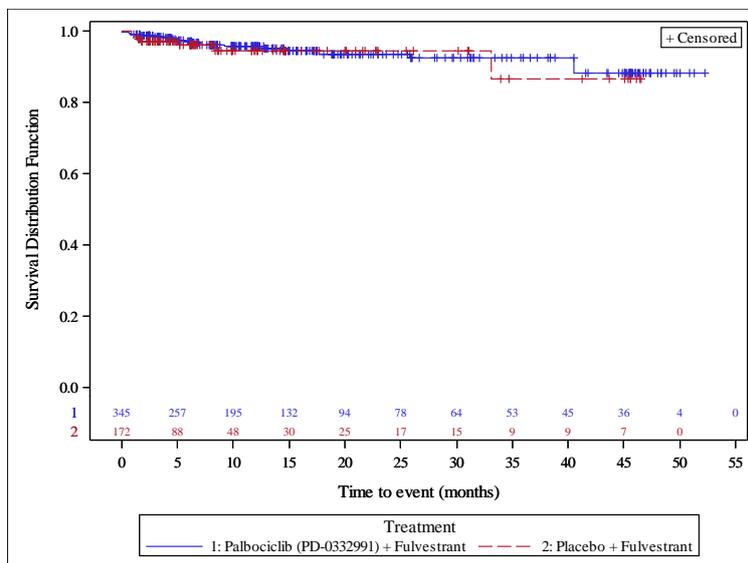
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3002.4
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to Discontinuation of Fulvestrant
 As Treated Population

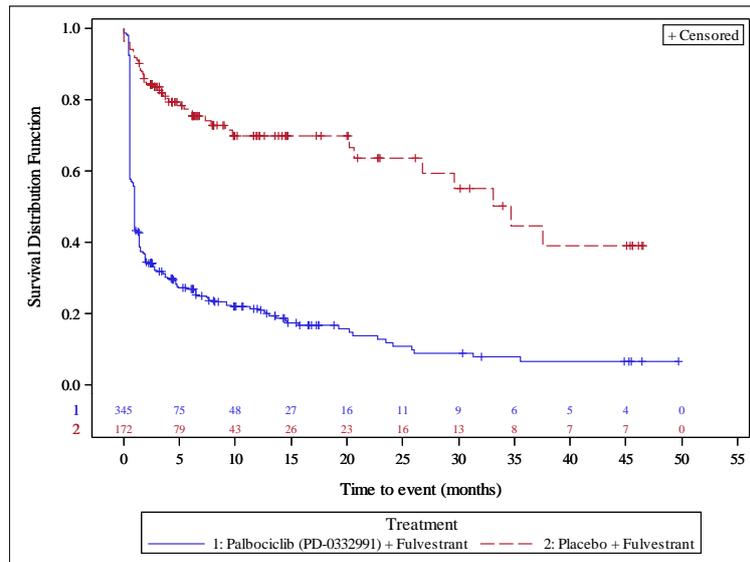
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3002.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3)
 As Treated Population

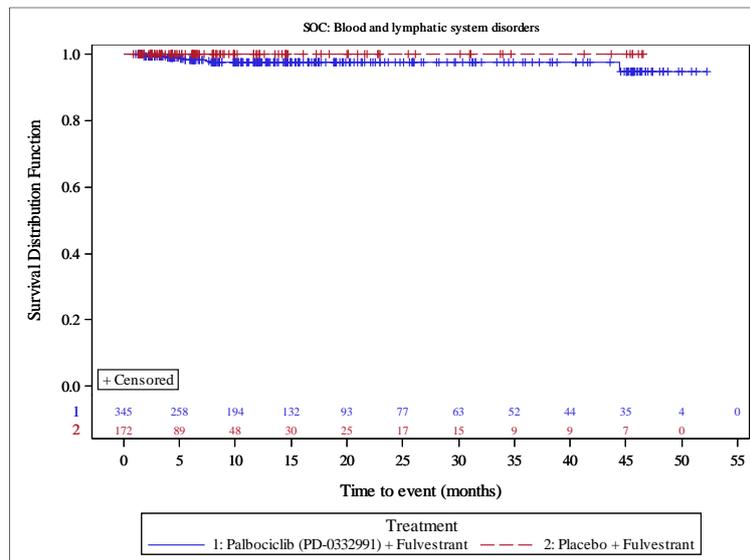
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.2

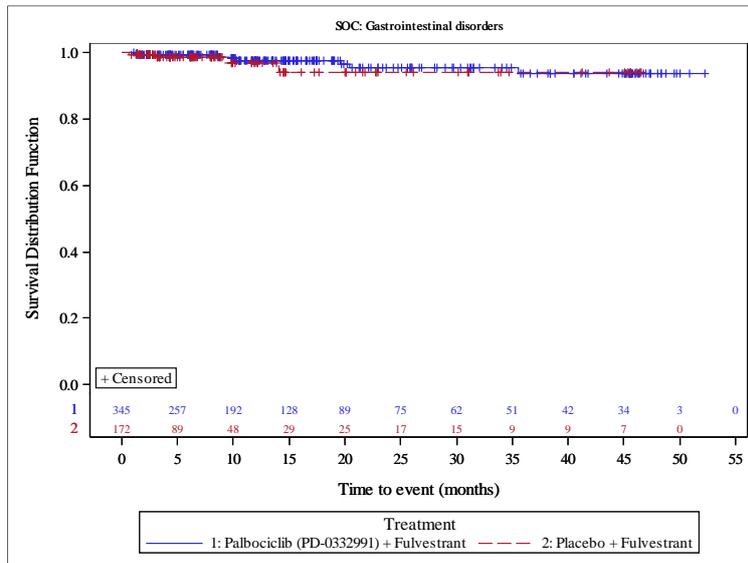
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.2

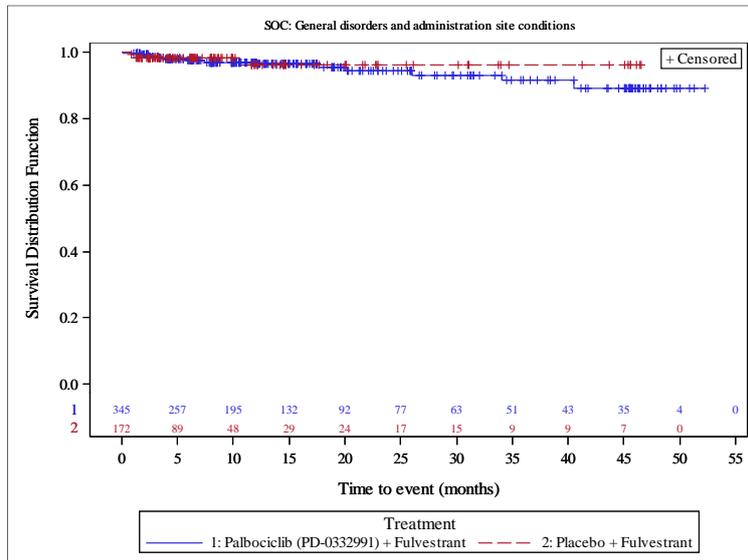
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.2

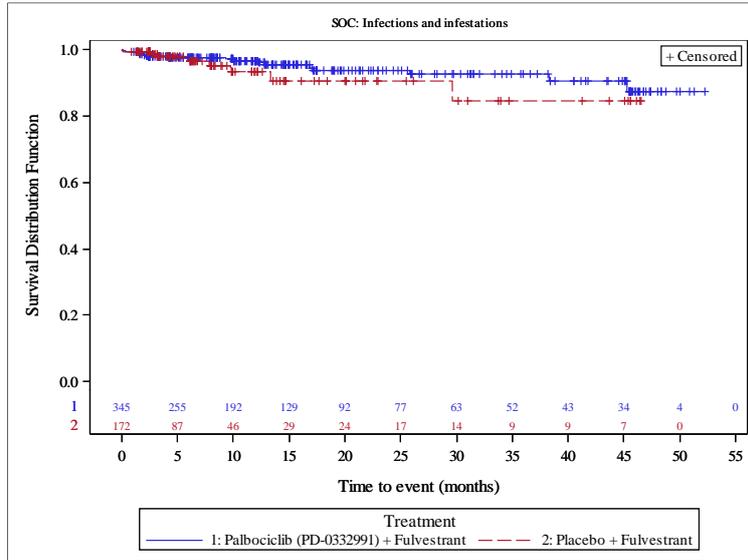
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.2

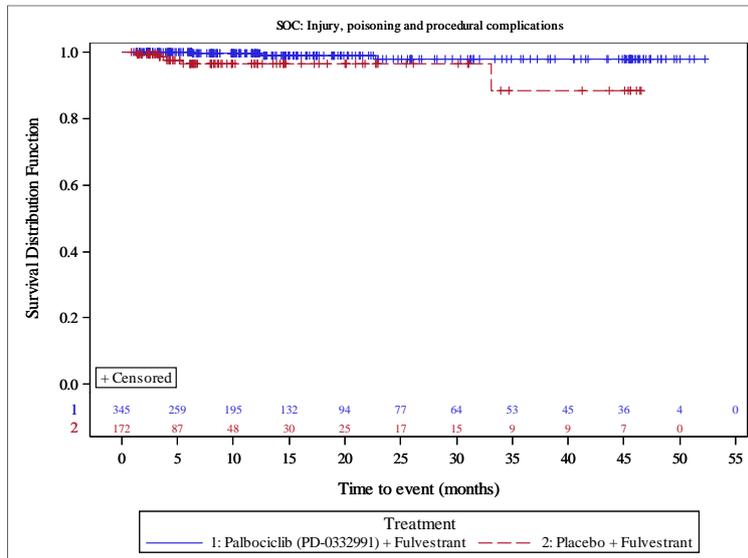
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

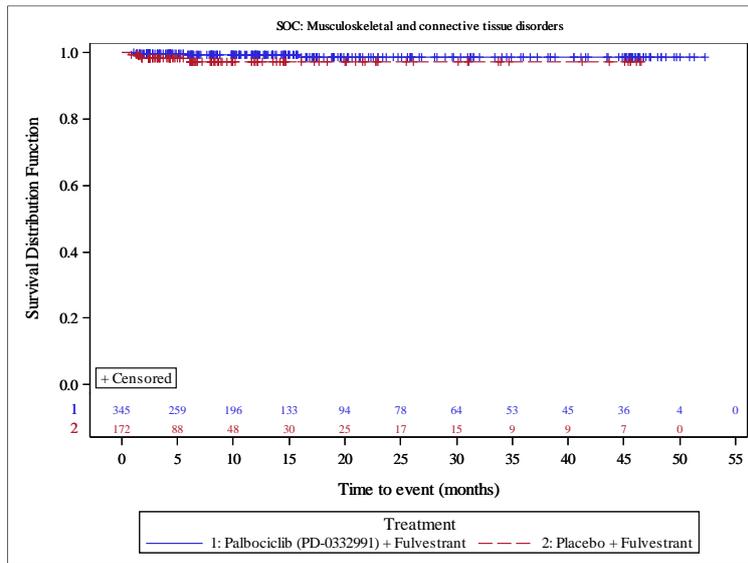
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

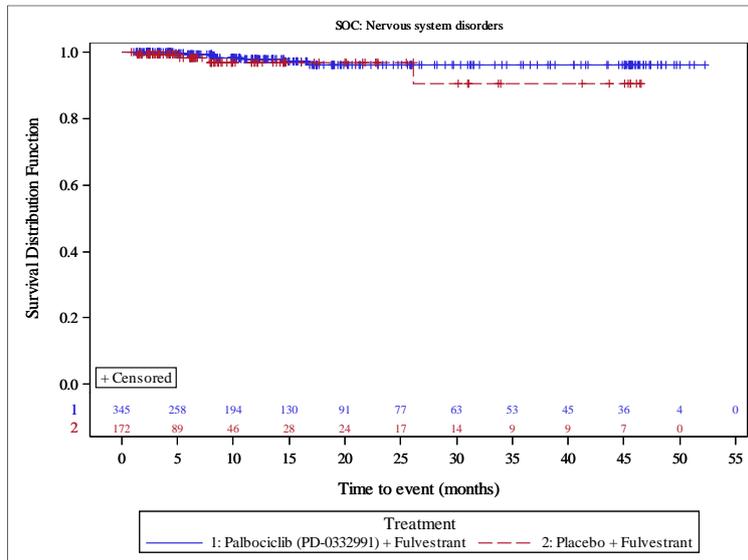
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

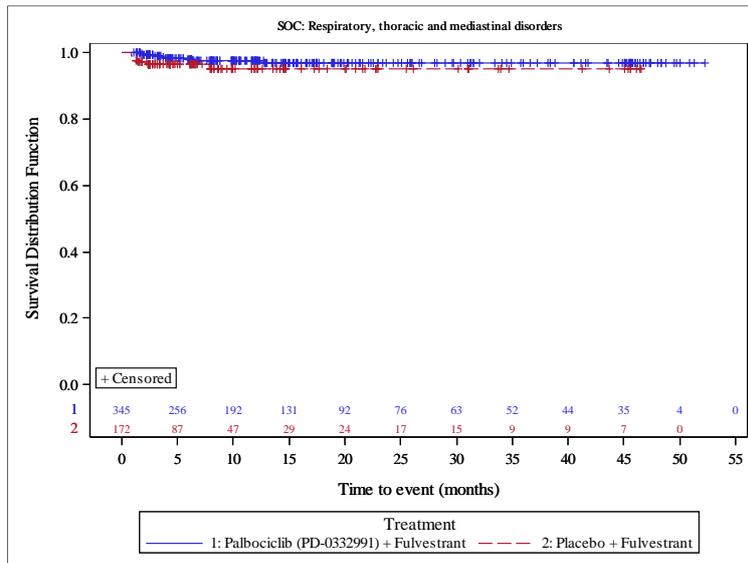
Figure 1023.P1.3003.2

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Serious Adverse Events with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

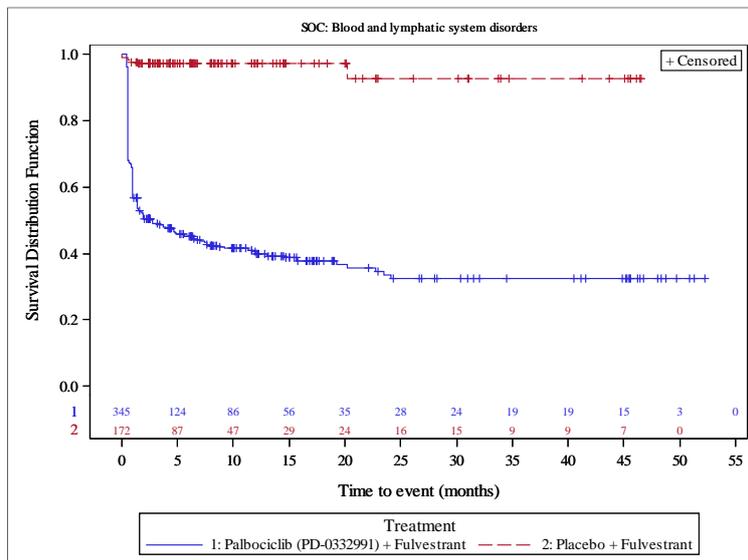
Figure 1023.P1.3003.3

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

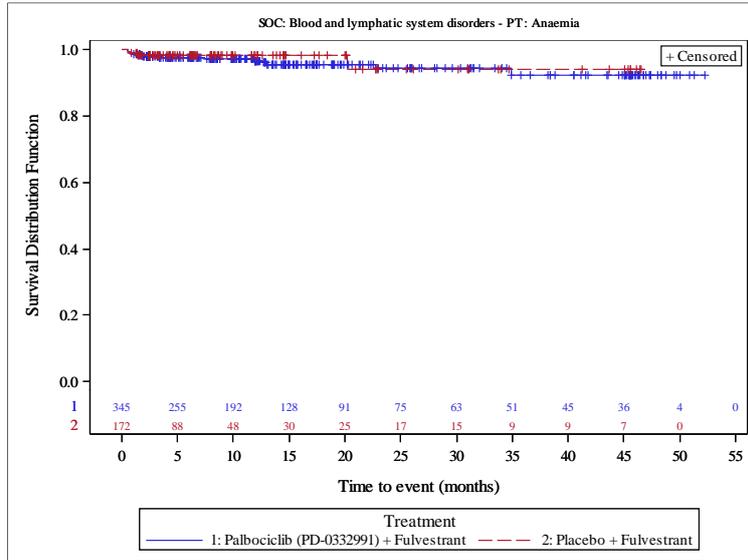
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

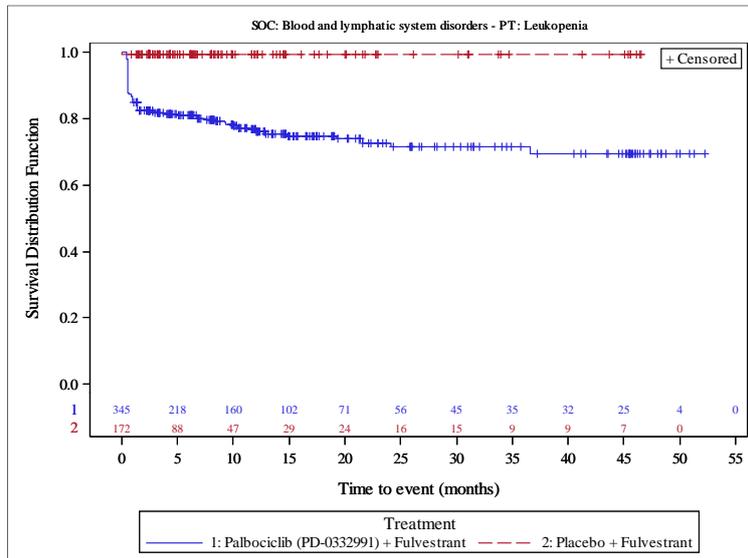
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

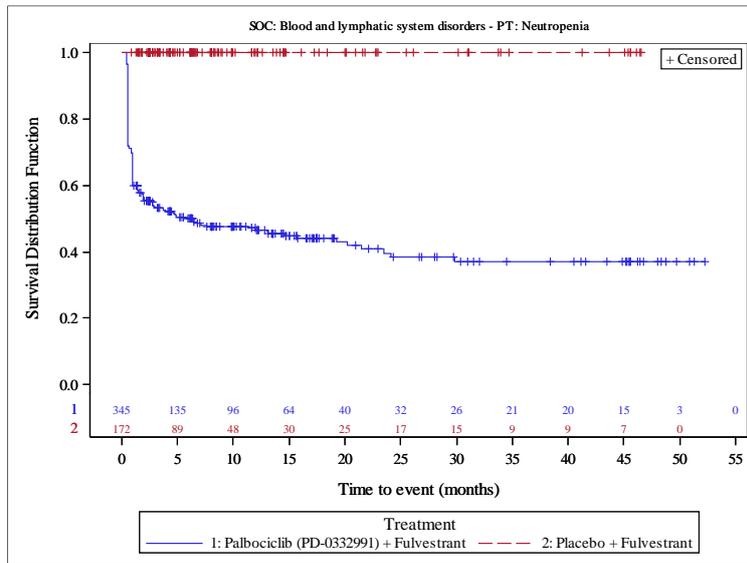
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

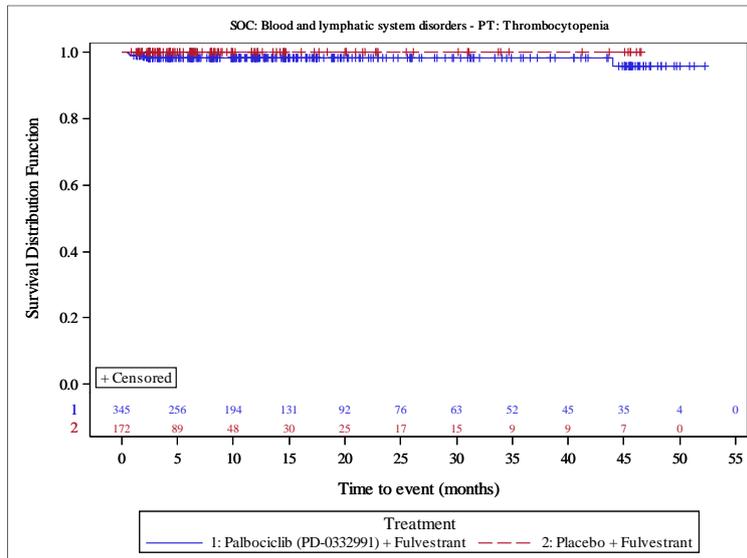
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

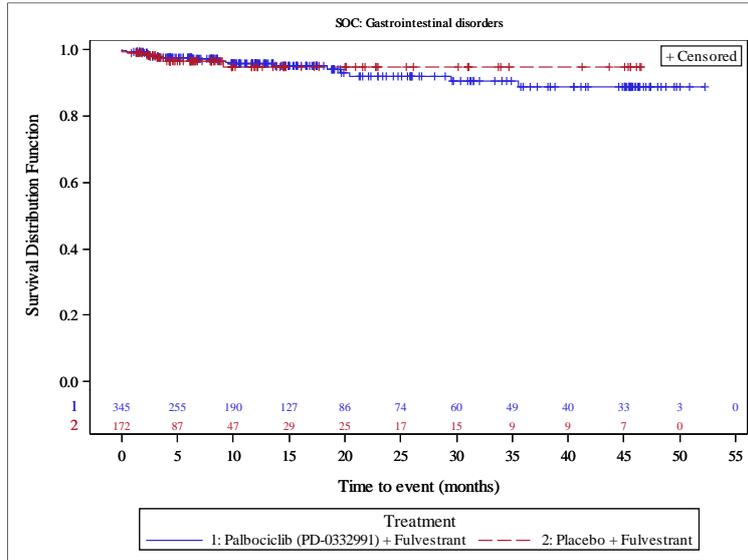
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

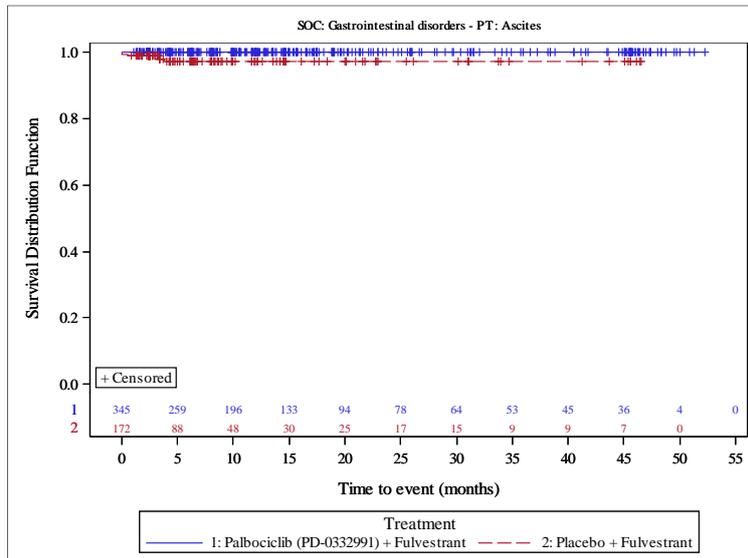
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

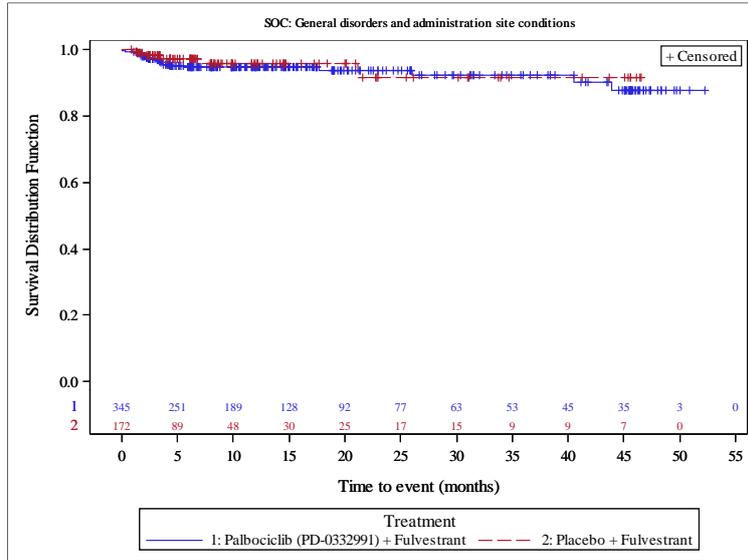
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

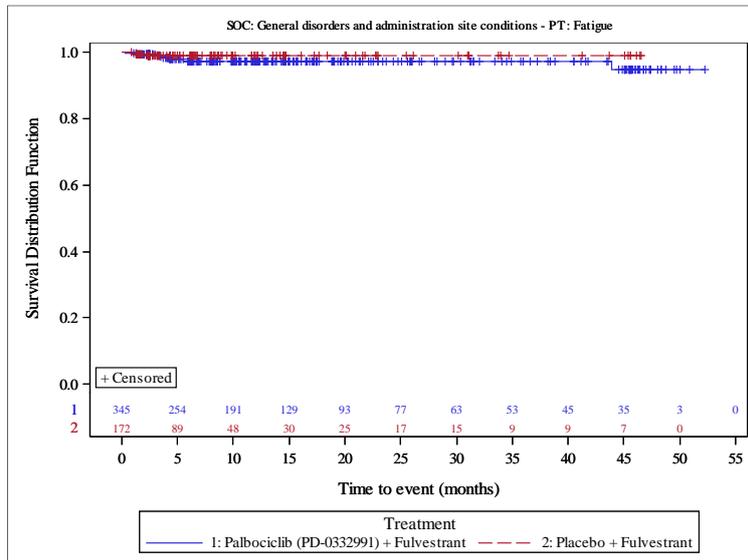
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

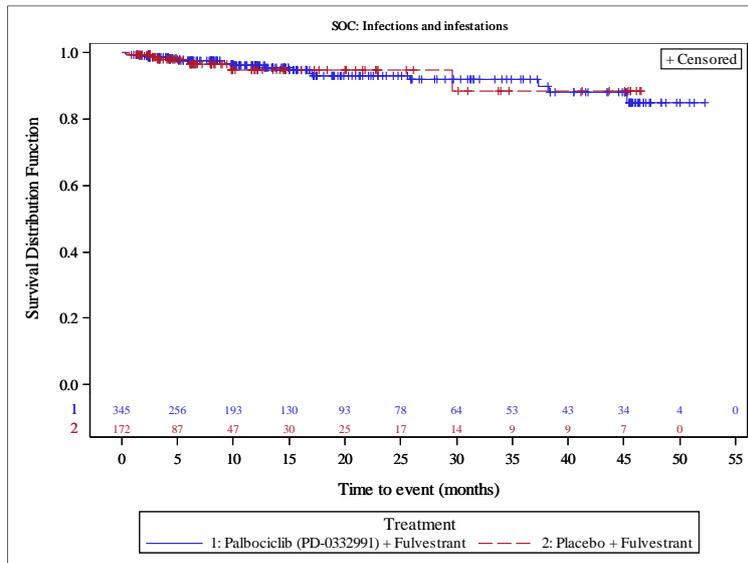
Figure 1023.P1.3003.3

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

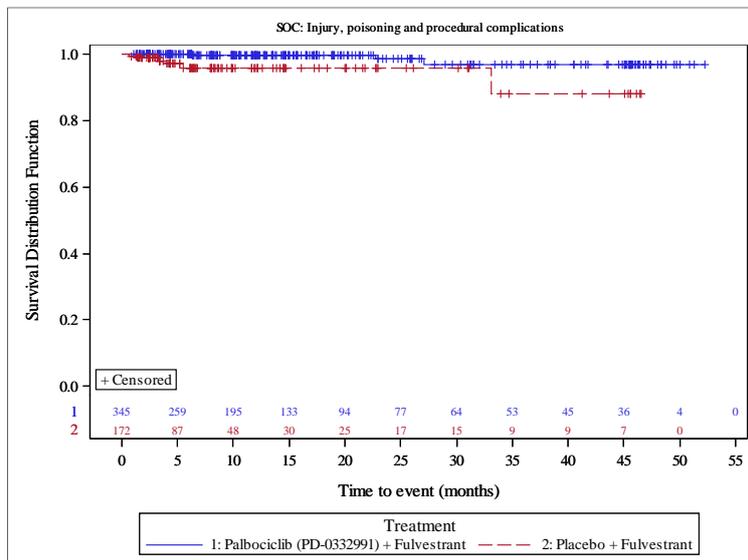
Figure 1023.P1.3003.3

Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

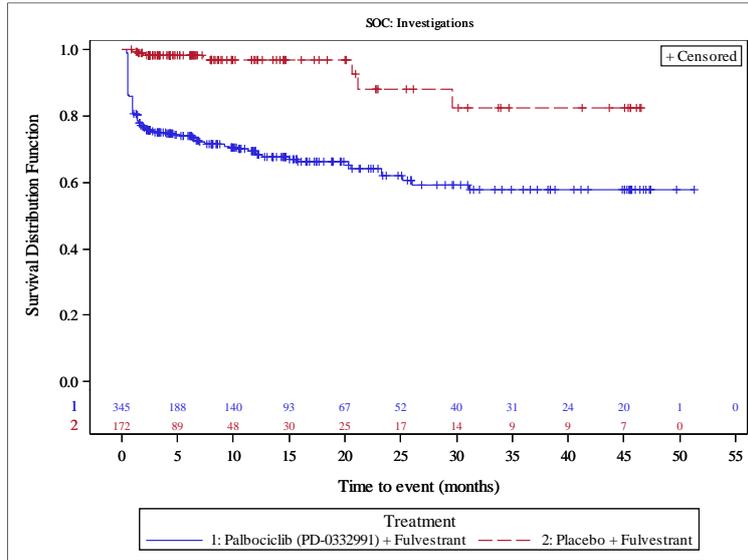
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

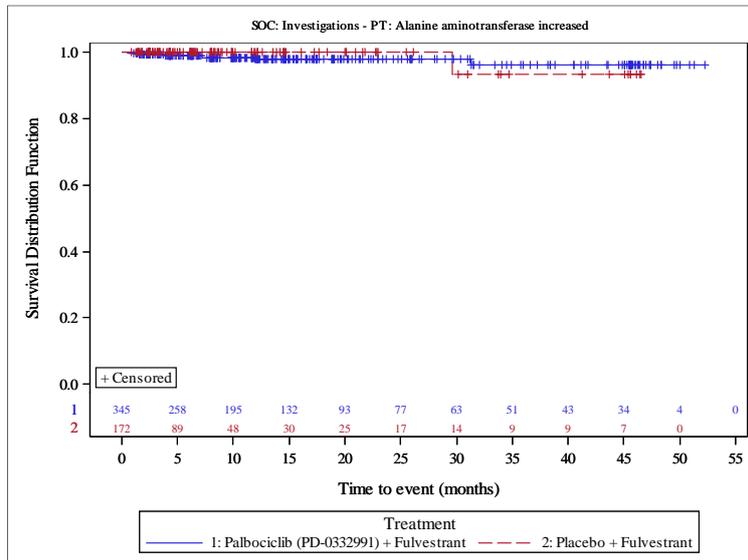
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

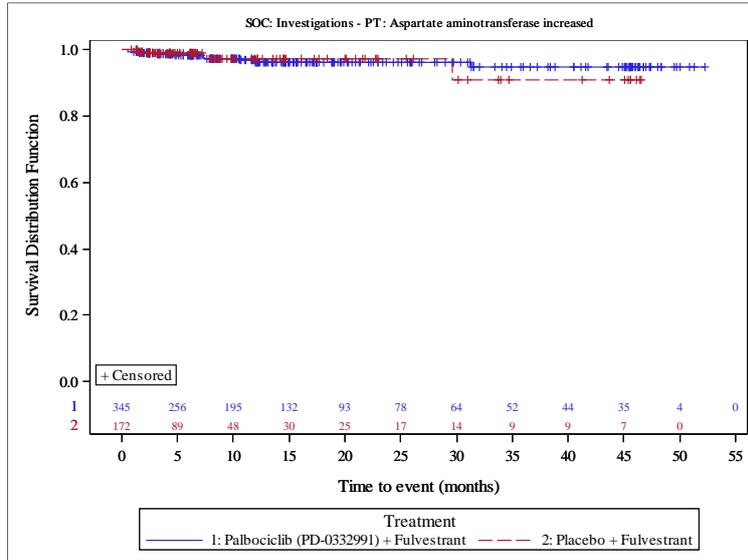
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

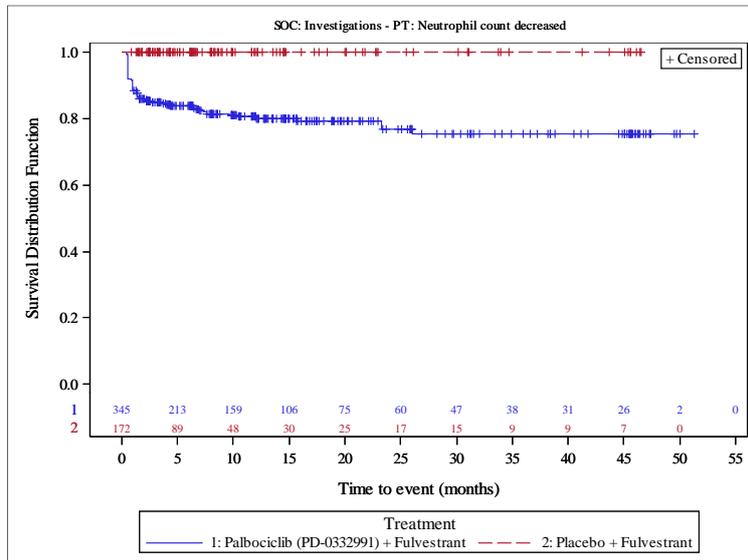
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

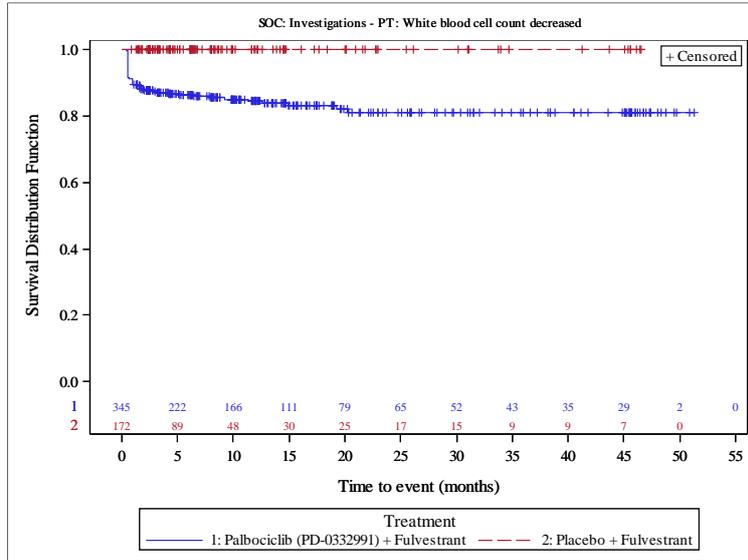
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

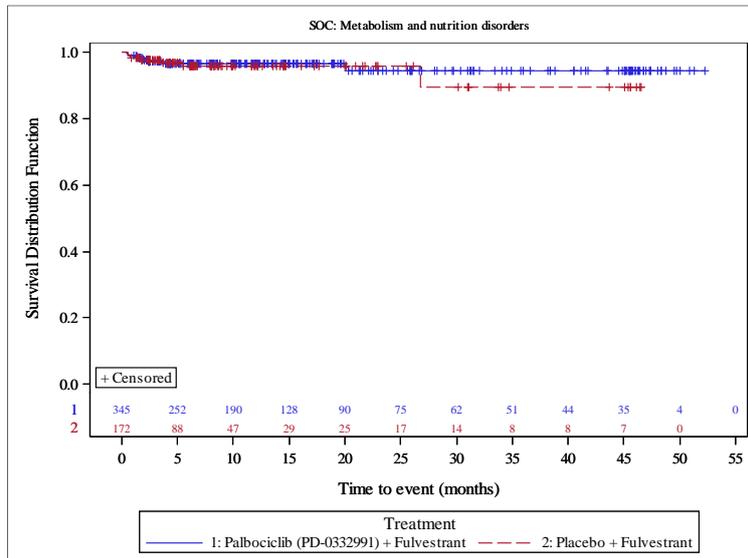
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

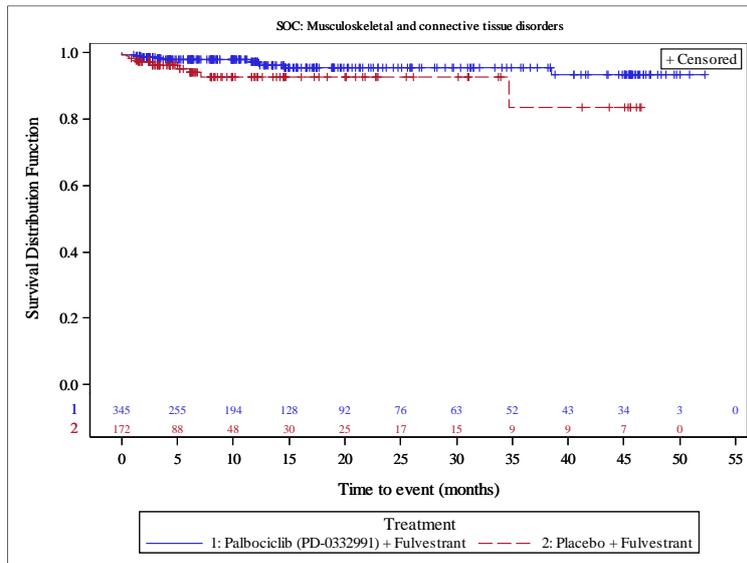
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

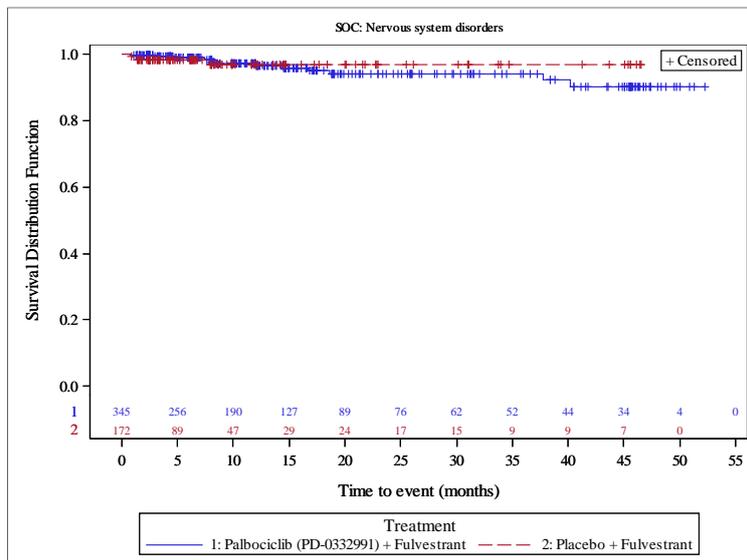
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

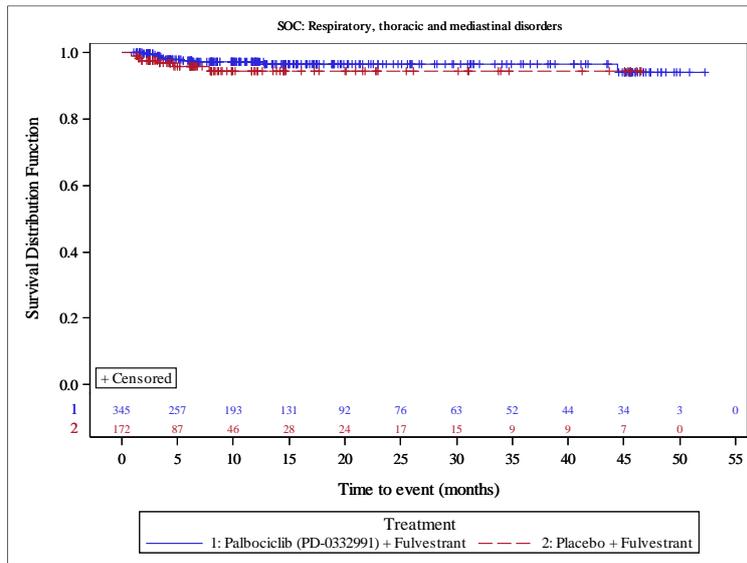
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

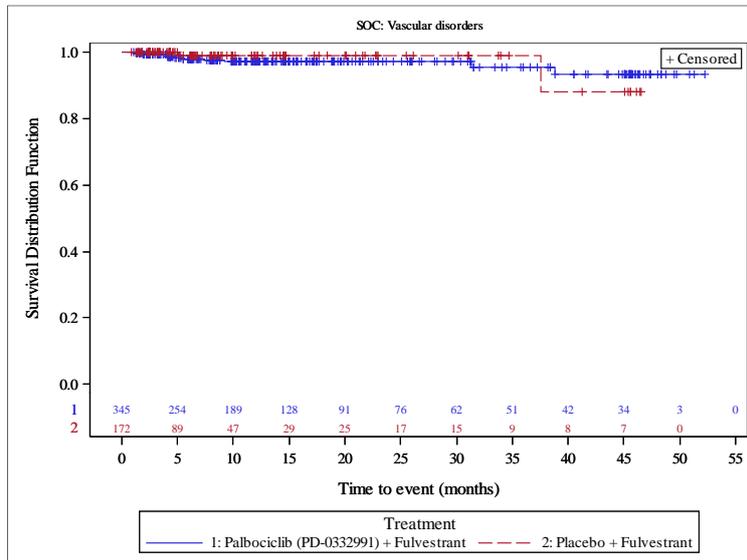
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.3

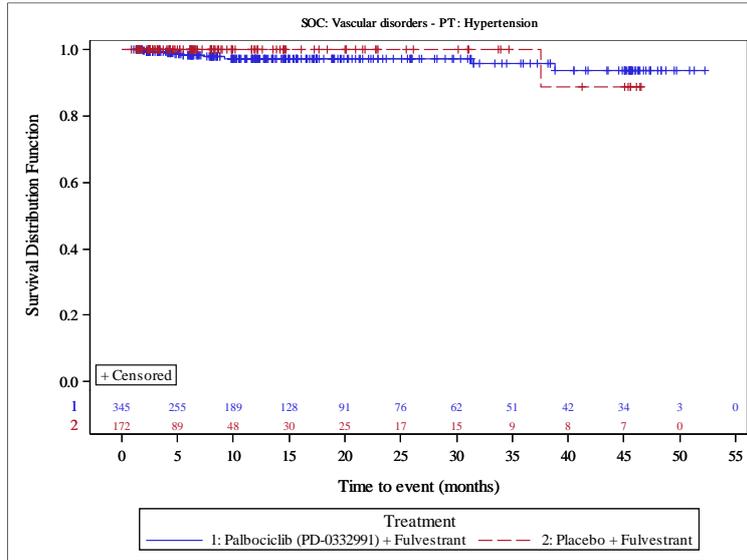
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Severe Adverse Event (CTCAE Grade >= 3) with Incidence >= 2% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1

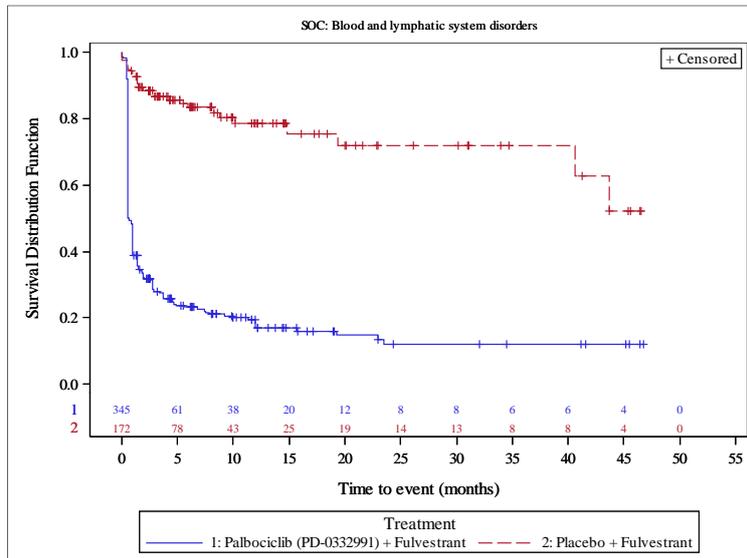
Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)

Population: All Patients

Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)

As Treated Population

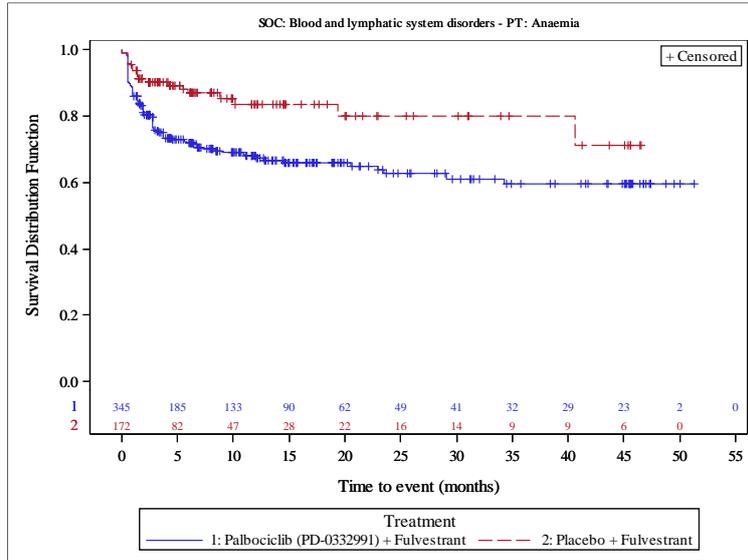
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

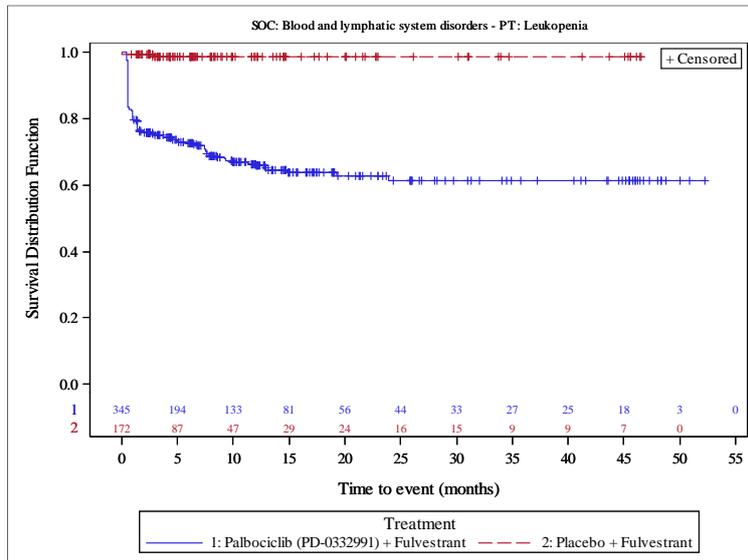
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

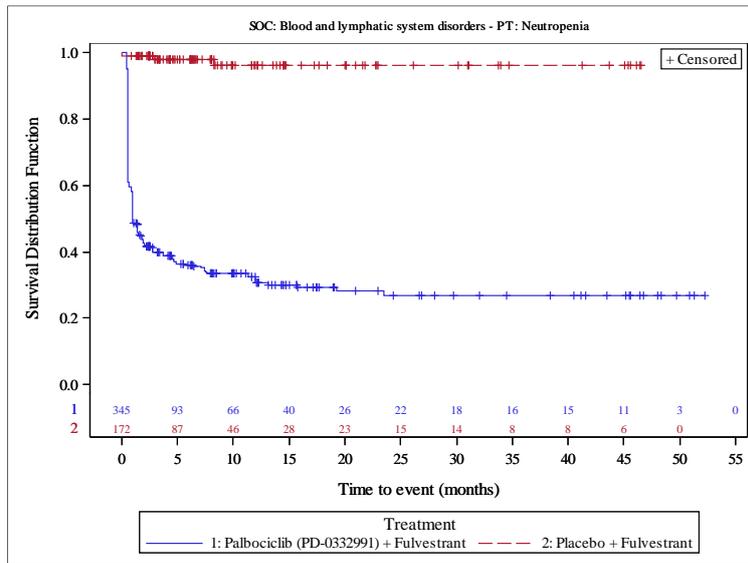
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

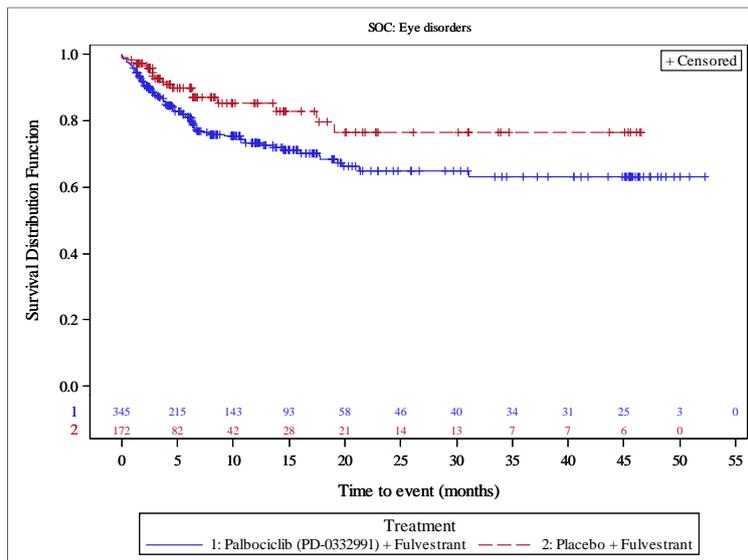
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

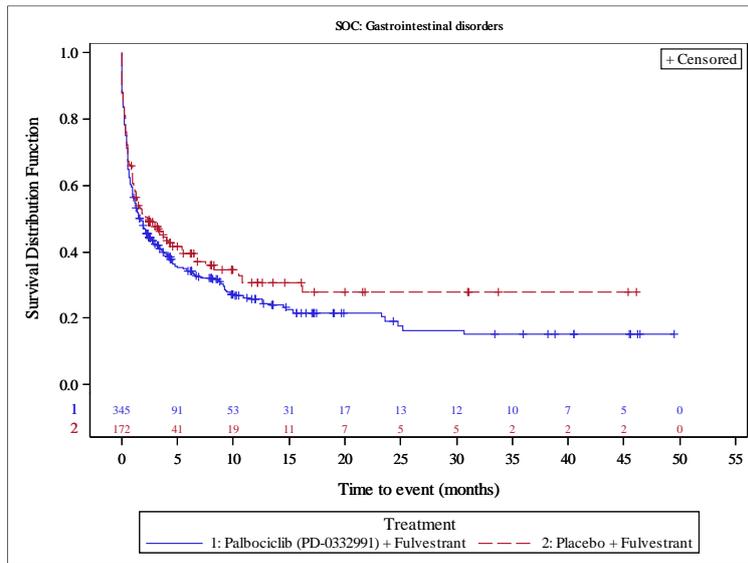
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

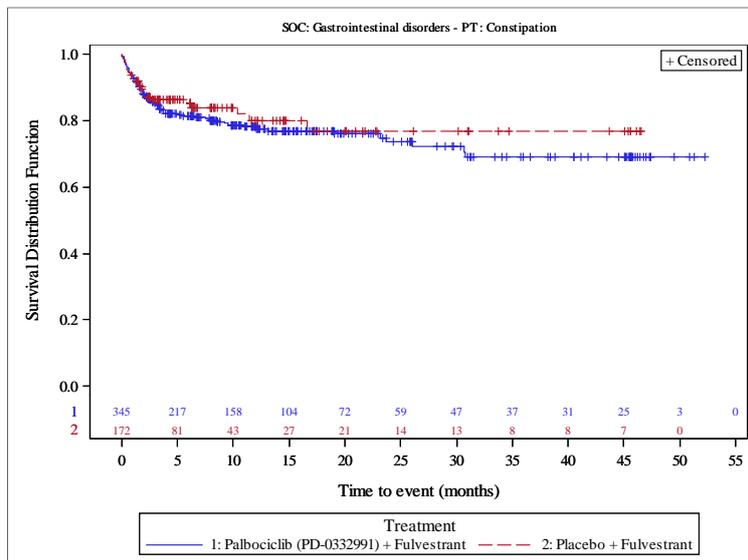
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

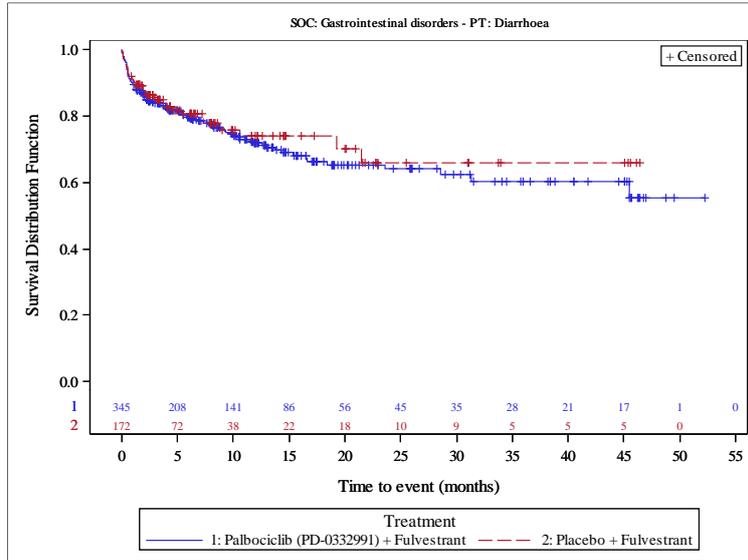
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

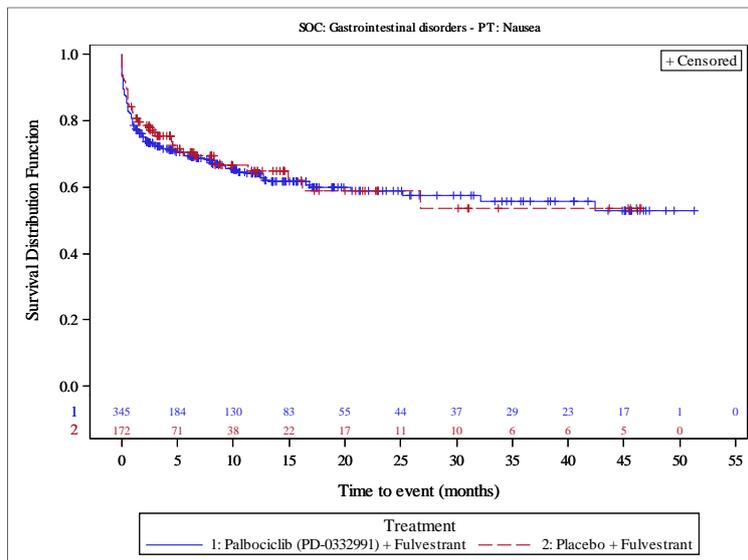
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

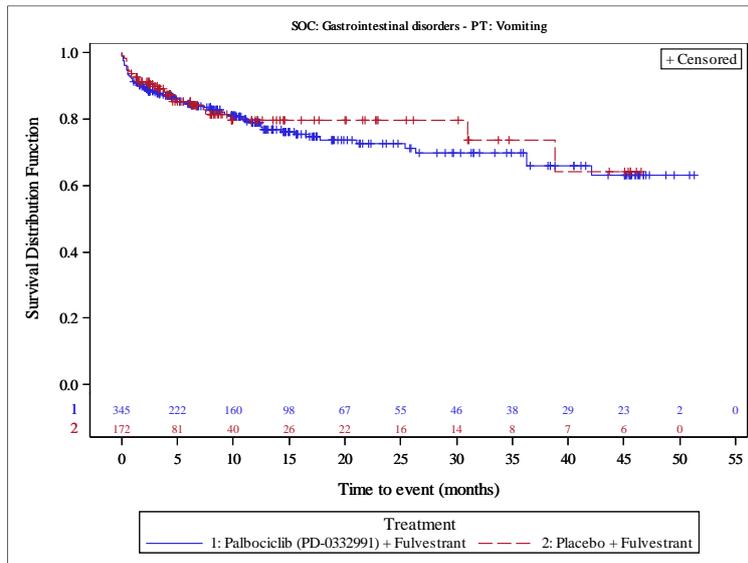
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

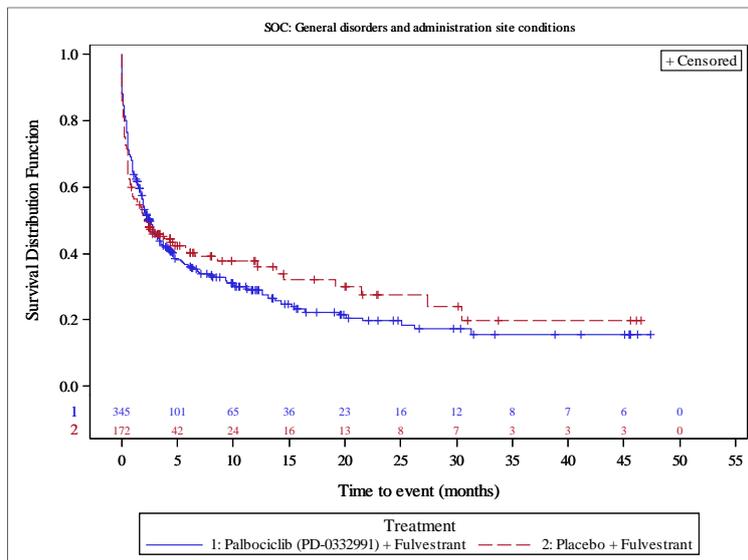
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

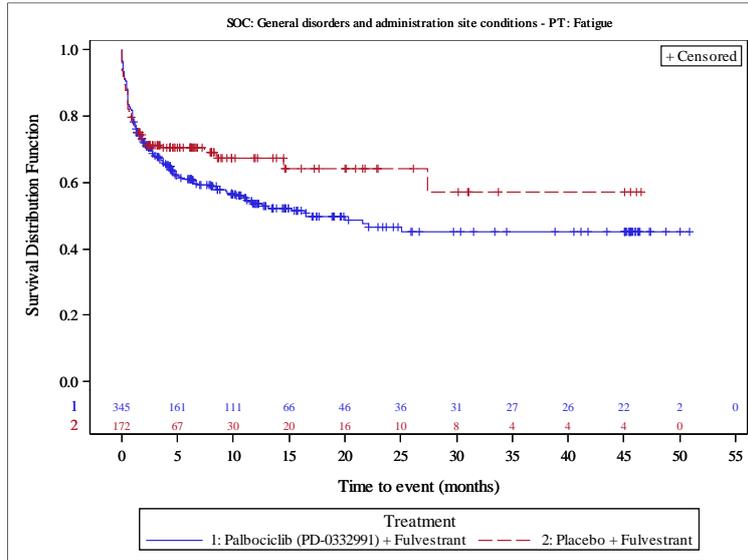
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

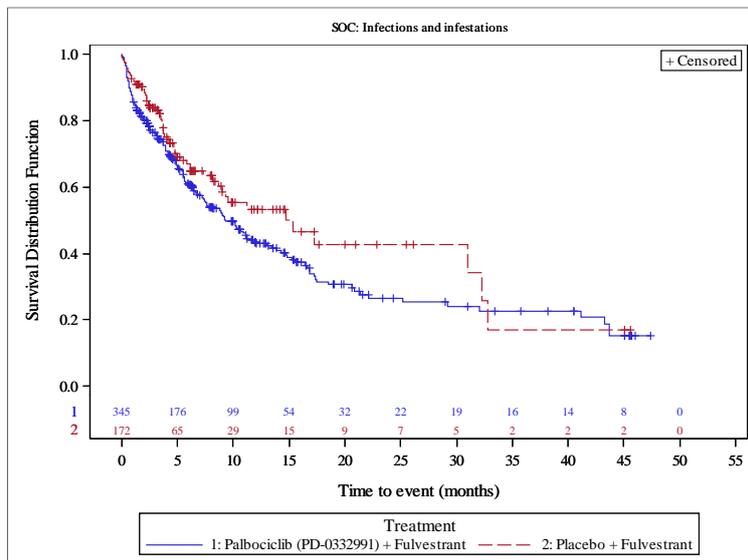
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

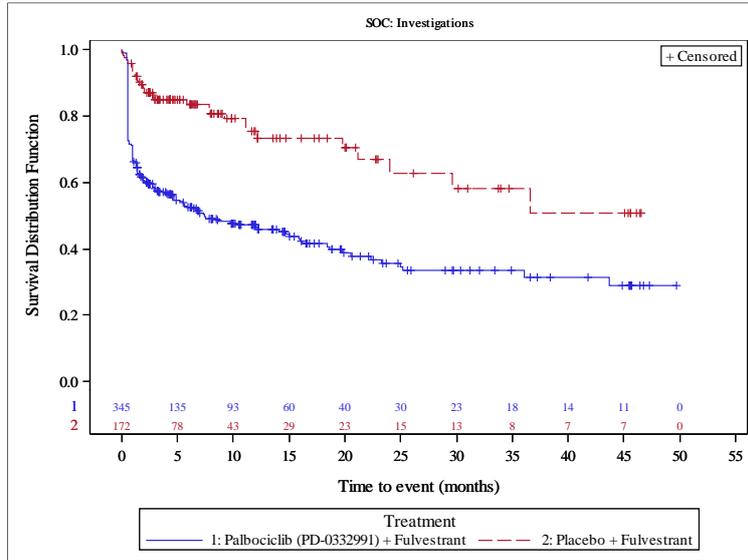
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

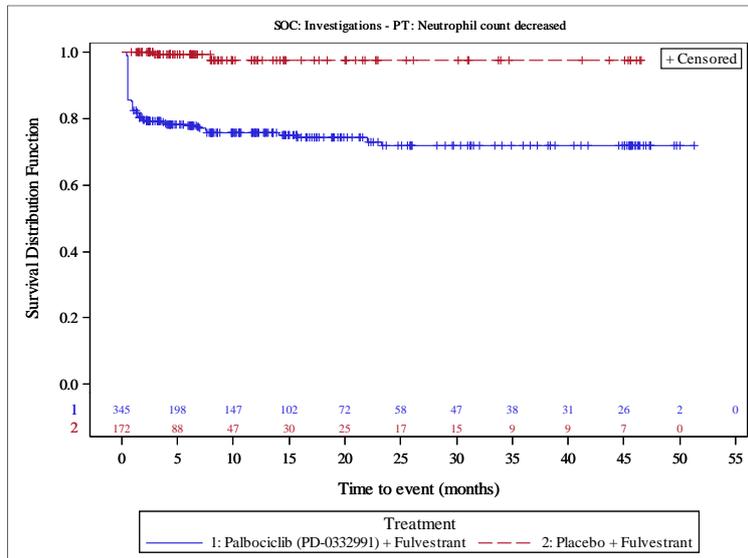
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

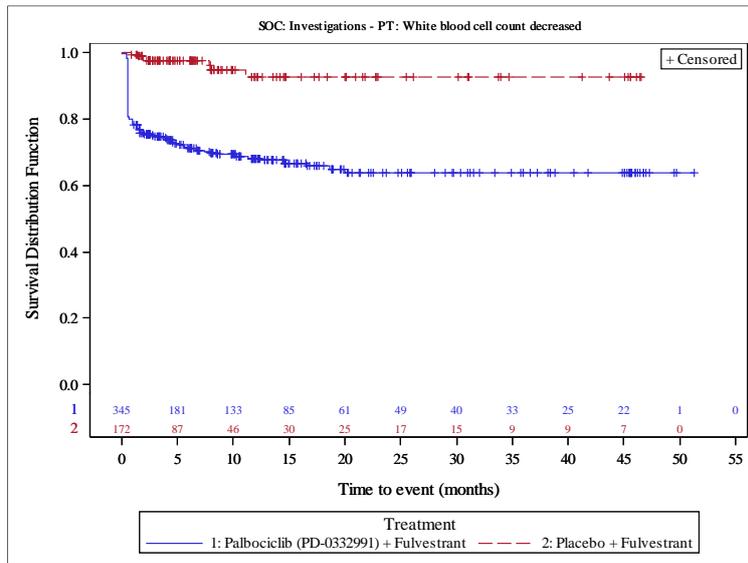
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

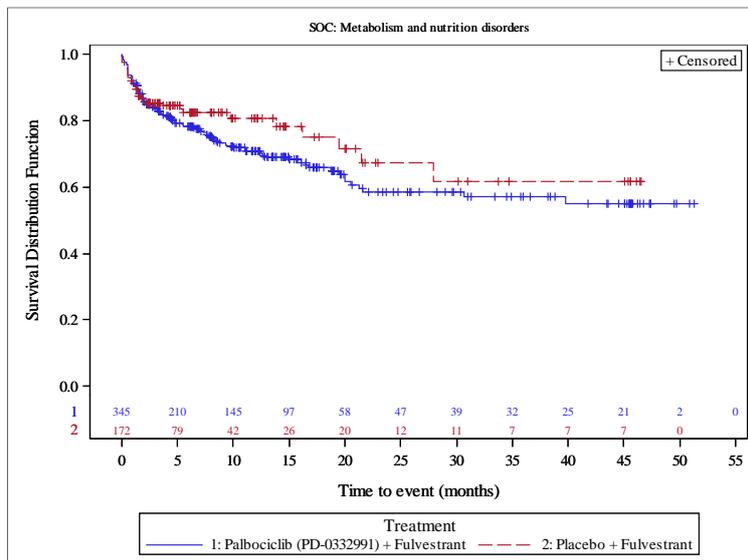
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

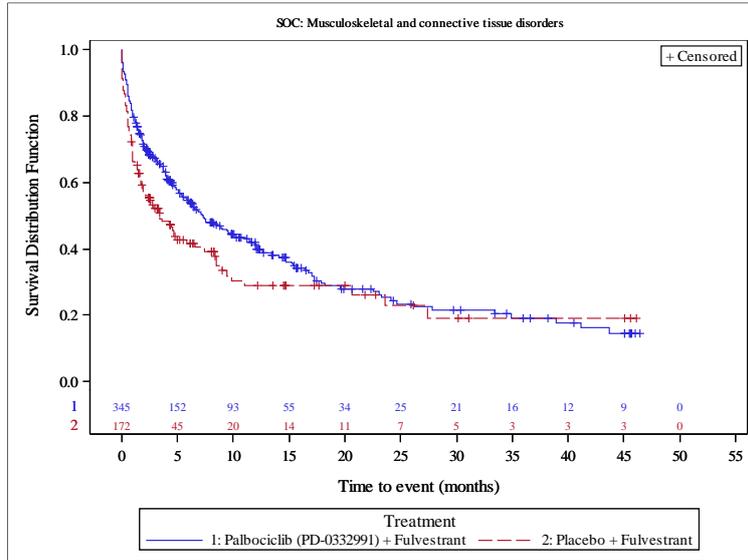
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

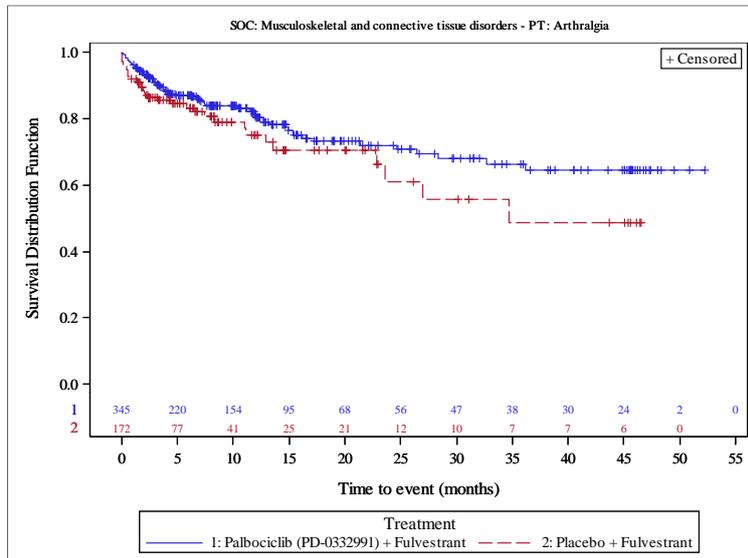
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

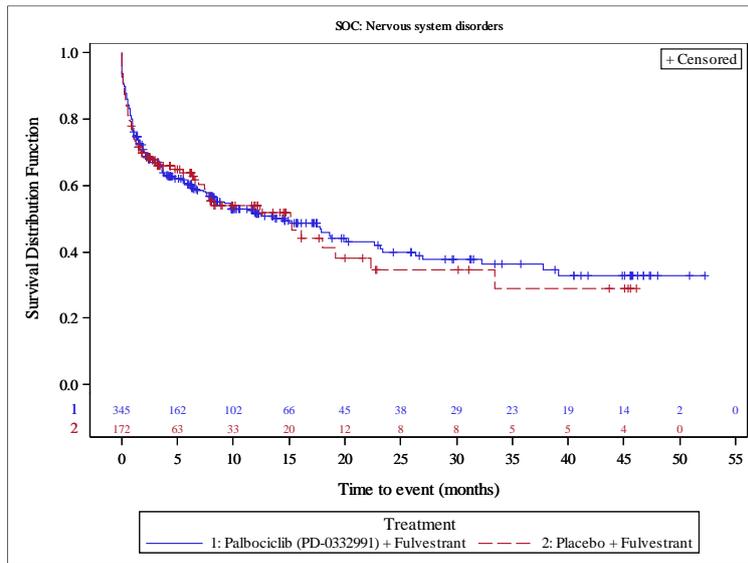
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

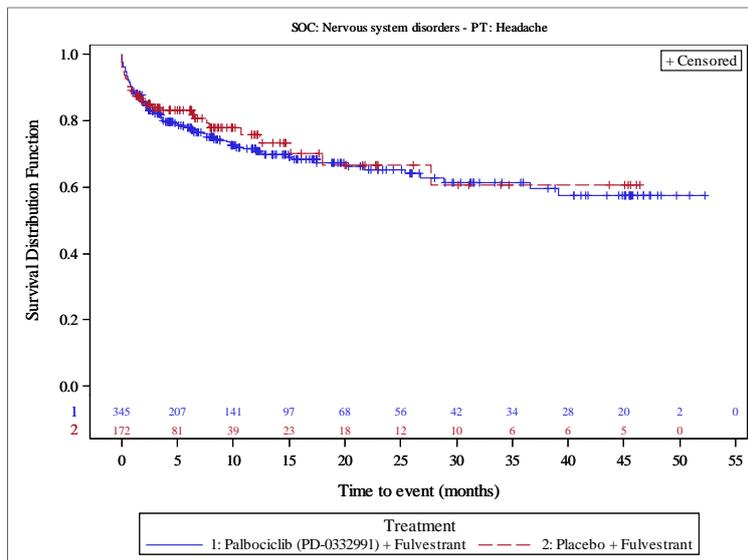
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

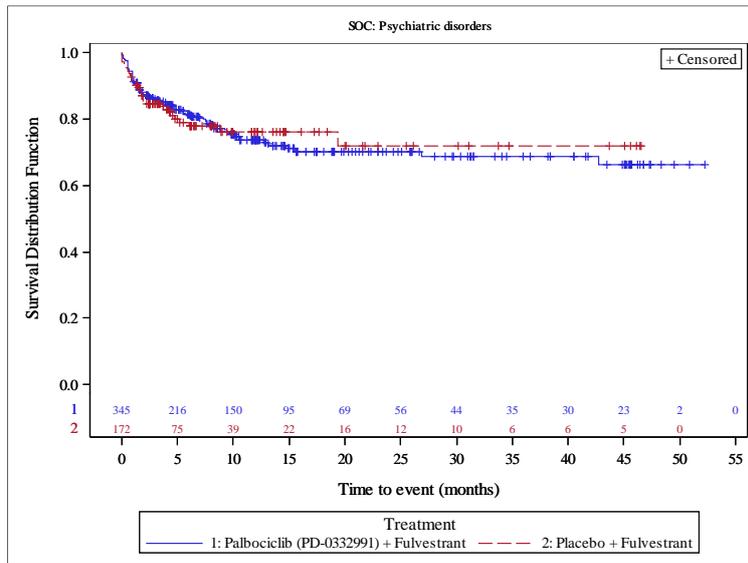
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

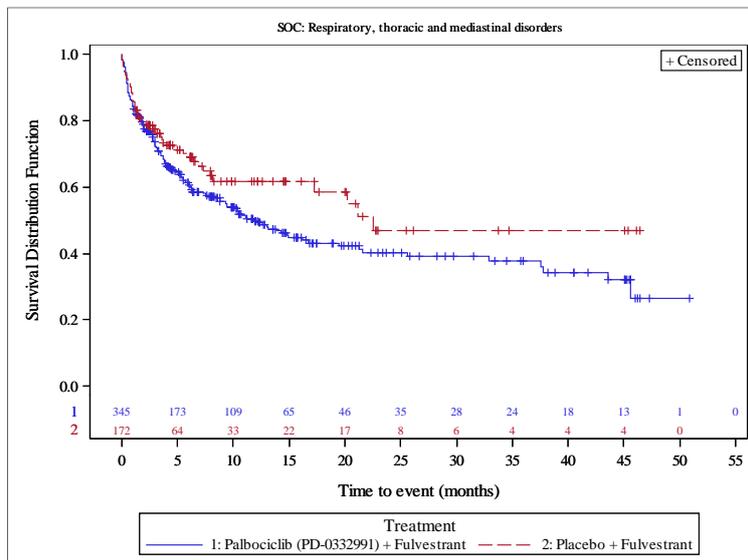
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

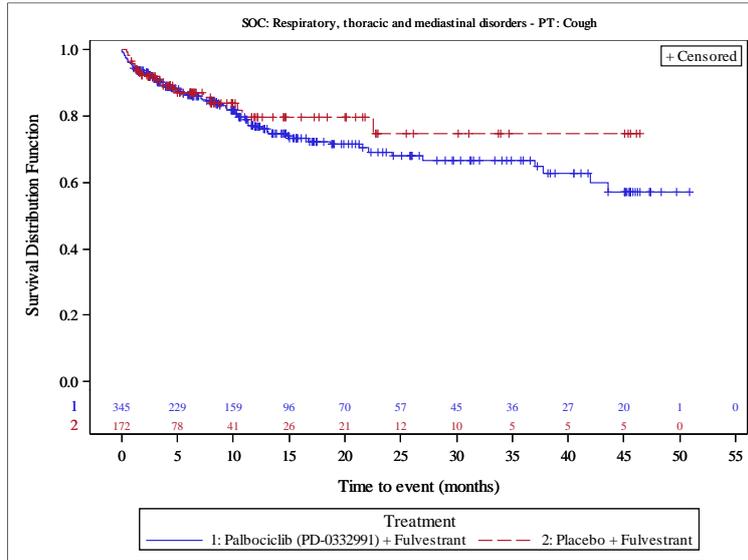
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

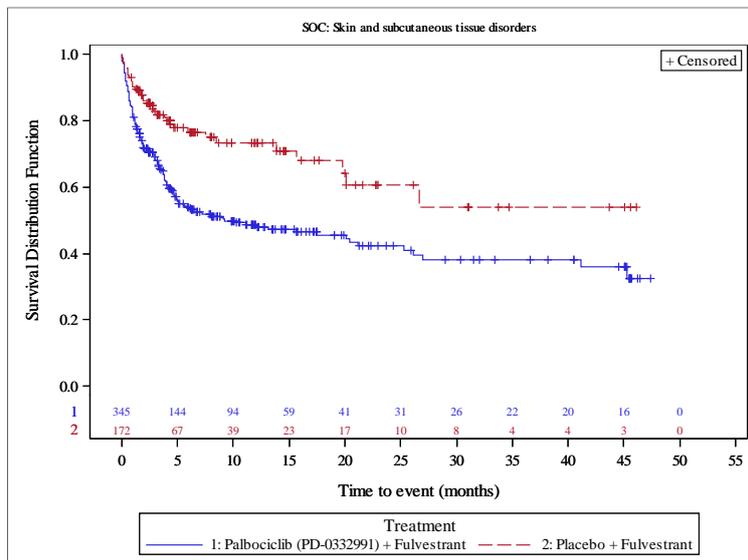
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

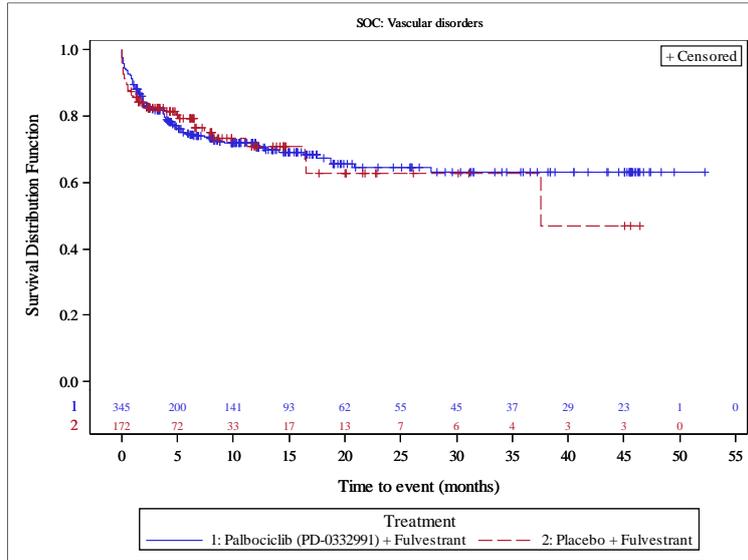
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Anhang 4-G3.7: Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	Menopausaler Status bei Studieneintritt	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
OS							
OS	p = 0,0423	p = 0,7592	p = 0,4415	p = 0,1239	p = 0,2511	p = 0,8352	p = 0,6156
PFS - Datenschnitt 05.12.2014							
PFS	p = 0,4796	p = 0,2799	p = 0,6244	p = 0,3022	p = 0,9396	p = 0,6125	nicht verfügbar
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie							
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	p = 0,0348	p = 0,7396	p = 0,4920	p = 0,8025	p = 0,1776	p = 0,2088	p = 0,8350
Symptomatik							
EQ-5D VAS (TTD)	p = 0,1035	p = 0,9685	p = 0,1397	p = 0,9945	p = 0,4557	p = 0,4466	p = 0,9054
EORTC QLQ-C30 (TTD)							
Fatigue	p = 0,2845	p = 0,8531	p = 0,1042	p = 0,1889	p = 0,2159	p = 0,0633	p = 0,1488
Übelkeit und Erbrechen	p = 0,9962	p = 0,4605	p = 0,6604	p = 0,9661	p = 0,8287	p = 0,2957	p = 0,5517
Schmerz	p = 0,9555	p = 0,1136	p = 0,4243	p = 0,3913	p = 0,7789	p = 0,1090	p = 0,8740
Dyspnoe	p = 0,8291	p = 0,1505	p = 0,2413	p = 0,3447	p = 0,4648	p = 0,1681	p = 0,0358
Schlaflosigkeit	p = 0,6995	p = 0,1812	p = 0,2170	p = 0,2185	p = 0,6836	p = 0,3169	p = 0,8198
Appetitlosigkeit	p = 0,5178	p = 0,5333	p = 0,1227	p = 0,5215	p = 0,5887	p = 0,0421	p = 0,6161
Verstopfung	p = 0,5864	p = 0,7420	p = 0,2492	p = 0,3383	p = 0,7123	p = 0,1419	p = 0,6271
Diarrhö	p = 0,7480	p = 0,8507	p = 0,8899	p = 0,9954	p = 0,8125	p = 0,1716	p = 0,3652
Finanzielle Schwierigkeiten	p = 0,9720	p = 0,6805	p = 0,8980	p = 0,8271	p = 0,2811	p = 0,8853	p = 0,7740
EORTC QLQ-BR23 (TTD)							

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	Menopausaler Status bei Studieneintritt	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	p = 0,8516	p = 0,7015	p = 0,0288	p = 0,2816	p = 0,1994	p = 0,2058	p = 0,2148
Symptome im Brustbereich	p = 0,1975	p = 0,9675	p = 0,9451	p = 0,1624	p = 0,6744	p = 0,1176	p = 0,0252
Symptome im Armbereich	p = 0,5402	p = 0,7500	p = 0,5868	p = 0,2446	p = 0,7935	p = 0,0249	p = 0,2416
Belastung durch Haarausfall	p = 0,6785	p = 0,0842	p = 0,5734	p = 0,1754	p = 0,9821	p = 0,9846	p = 0,7799
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 (TTD)							
Globaler Gesundheitsstatus	p = 0,2486	p = 0,1890	p = 0,2343	p = 0,2023	p = 0,9389	p = 0,1398	p = 0,8877
Rollenfunktion	p = 0,0170	p = 0,9737	p = 0,4177	p = 0,4491	p = 0,4971	p = 0,7272	p = 0,9287
Körperliche Funktion	p = 0,3208	p = 0,2247	p = 0,0215	p = 0,2536	p = 0,8490	p = 0,1518	p = 0,0816
Emotionale Funktion	p = 0,8674	p = 0,4591	p = 0,7853	p = 0,3396	p = 0,7568	p = 0,1718	p = 0,8176
Kognitive Funktion	p = 0,3009	p = 0,9428	p = 0,1590	p = 0,5001	p = 0,2308	p = 0,2694	p = 0,5030
Soziale Funktion	p = 0,6622	p = 0,5834	p = 0,0192	p = 0,1441	p = 0,5957	p = 0,1024	p = 0,8193
EORTC QLQ-BR23 (TTD)							
Körperbild	p = 0,7953	p = 0,5802	p = 0,6571	p = 0,0463	p = 0,5956	p = 0,7834	p = 0,0184
Sexuelle Aktivität	p = 0,2119	p = 0,4768	p = 0,7734	p = 0,8781	p = 0,3941	p = 0,3382	p = 0,8386
Freude am Sex	p = 0,7644	p = 0,8606	p = 0,3345	p = 0,5295	p = 0,4103	p = 0,8247	p = 0,2401
Zukunftsperspektive	p = 0,9065	p = 0,2044	p = 0,6852	p = 0,0143	p = 0,4644	p = 0,1824	p = 0,3739

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	Menopausaler Status bei Studienbeginn	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
UE							
SUE	p = 0,8685	p = 0,8544	p = 0,9751	p = 0,2758	p = 0,8644	p = 0,9577	p = 0,7273
Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+ Fulvestrant aufgrund UE	p = 0,3360	entfällt	p = 0,5188	p = 0,3968	p = 0,9886	p = 0,1027	p = 0,4805
Abbruch der Therapie mit Palbociclib/Placebo aufgrund UE	p = 0,4181	p = 0,3351	p = 0,2444	p = 0,3858	p = 0,9865	p = 0,4020	p = 0,1084
Abbruch der Therapie mit Fulvestrant aufgrund UE	p = 0,2320	p = 0,7577	p = 0,4449	p = 0,3097	p = 0,9878	p = 0,1104	p = 0,4111
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	p = 0,6870	p = 0,1609	p = 0,6291	p = 0,8586	p = 0,3472	p = 0,9584	p = 0,8681
Häufige SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT							
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p = 0,8729	p = 0,9944	p = 0,7524	p = 0,8915	p = 0,4438	p = 0,8177	p = 0,1061
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	entfällt	p = 0,7100	p = 0,9672	p = 0,5404	p = 0,9998	entfällt	p = 0,8590

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	Menopausaler Status bei Studienbeginn	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,9917	entfällt	entfällt	p = 0,9943	p = 0,4863	p = 0,6351	p = 0,9905
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	entfällt	entfällt	entfällt	p = 0,9923	entfällt	entfällt	p = 0,9935
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,2959	p = 0,4898	p = 0,6106	p = 0,4302	p = 0,5407	p = 0,9913	p = 0,9107
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p = 0,6337	p = 0,6143	p = 0,2383	p = 0,9555	p = 0,6037	p = 0,9774	p = 0,3244

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	Menopausaler Status bei Studieneintritt	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
PT: Ermüdung	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	p = 0,9999	entfällt	p = 0,9910
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	p = 0,9802	p = 0,7350	p = 0,9917	p = 0,5829	p = 0,9902	entfällt	p = 0,3022
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,4121	p = 0,4993	p = 0,5455	p = 0,3773	p = 0,6245	p = 0,1108	p = 0,6805
PT: Anaemie	p = 0,6639	entfällt	entfällt	p = 0,8314	p = 0,9903	p = 0,9898	p = 0,4730
PT: Leukopenie	p = 0,9882	p = 0,9999	p = 0,9820	p = 0,9851	p = 0,9887	p = 0,9858	p = 0,9874
PT: Neutropenie	p = 0,9998	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9997	p = 1,0000	p = 0,9999
PT: Thrombozytopenie	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,6065	p = 0,6804	p = 0,7583	p = 0,9908	p = 0,8507	p = 0,9141	p = 0,1322
PT: Aszites	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	p = 0,8277	p = 0,9766	p = 0,4311	p = 0,5152	p = 0,3051	entfällt	p = 0,8648
SOC: Gefäßserkrankungen	entfällt	entfällt	entfällt	p = 0,9941	p = 0,9935	entfällt	entfällt
PT: Hypertonie	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	Menopausaler Status bei Studieneintritt	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,9883	entfällt	p = 0,3661	p = 0,9902	p = 0,8164	p = 0,4040	p = 0,9665
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	p = 0,7826	p = 0,4757	p = 0,7430	p = 0,9923	p = 0,3930	p = 0,4656	p = 0,4452
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p = 0,2959	p = 0,4039	p = 0,6819	p = 0,5709	p = 0,4158	p = 0,4274	p = 0,9289
SOC: Untersuchungen	p = 0,7091	p = 0,4017	p = 0,8477	p = 0,6811	p = 0,9843	p = 0,8617	p = 0,6638
PT: Alaninaminotransferase erhöht	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
PT: Aspartataminotransferase erhöht	p = 0,9919	entfällt	p = 0,9926	p = 0,7993	p = 0,9936	p = 0,9741	p = 0,1475
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9999	p = 0,9999	p = 1,0000
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9998
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	Menopausaler Status bei Studieneintritt	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
<p>Häufige UE, die zum Therapieabbruch führen (Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm, Abbruch der Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant, Abbruch von Palbociclib/Placebo, Abbruch von Fulvestrant):</p> <p>Es traten keine Ereignisse auf SOC/PT-Ebene mit einer Häufigkeit ≥ 10 Ereignissen in einer der Subgruppen auf, daher wurden keine Interaktions-p-Werte berechnet.</p>							
Häufige UE (Inzidenz $\geq 20\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT							
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p = 0,2009	p = 0,7784	p = 0,0127	p = 0,4769	p = 0,0660	p = 0,8308	p = 0,2042
PT: Ermüdung	p = 0,2405	p = 0,6147	p = 0,0133	p = 0,8548	p = 0,5924	p = 0,9871	p = 0,7519
SOC: Augenerkrankungen	p = 0,9416	p = 0,5493	p = 0,3765	p = 0,2471	p = 0,1664	p = 0,8089	p = 0,3228
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	p = 0,9737	p = 0,7610	p = 0,9169	p = 0,1138	p = 0,5910	p = 0,5336	p = 0,8004
PT: Husten	p = 0,3385	p = 0,4812	p = 0,1785	p = 0,2012	p = 0,5831	p = 0,7325	p = 0,5080
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	p = 0,0793	p = 0,1453	p = 0,4795	p = 0,0811	p = 0,1006	p = 0,0968	p = 0,2575
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,0490	p = 0,4615	p = 0,2905	p = 0,9167	p = 0,4850	p = 0,1044	p = 0,0917
PT: Anaemie	p = 0,0797	p = 0,9540	p = 0,2354	p = 0,4125	p = 0,3106	p = 0,1863	p = 0,1355

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	Menopausaler Status bei Studieneintritt	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
PT: Leukopenie	p = 0,9853	p = 0,6952	p = 0,9785	p = 0,4256	p = 0,9862	p = 0,9826	p = 0,9848
PT: Neutropenie	p = 0,9773	p = 0,8042	p = 0,2922	p = 0,7000	p = 0,9854	p = 0,8266	p = 0,9736
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,0956	p = 0,3339	p = 0,7506	p = 0,8863	p = 0,6990	p = 0,7443	p = 0,7187
PT: Diarrhoe	p = 0,1679	p = 0,2404	p = 0,2062	p = 0,8273	p = 0,3379	p = 0,5645	p = 0,5803
PT: Erbrechen	p = 0,9064	p = 0,7249	p = 0,1792	p = 0,6594	p = 0,8627	p = 0,8017	p = 0,8138
PT: Obstipation	p = 0,7204	p = 0,8748	p = 0,5625	p = 0,0269	p = 0,7355	p = 0,6647	p = 0,6948
PT: Uebelkeit	p = 0,2845	p = 0,9735	p = 0,0870	p = 0,7203	p = 0,8974	p = 0,7781	p = 0,3593
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	p = 0,8287	p = 0,5451	p = 0,7394	p = 0,8521	p = 0,4142	p = 0,7143	p = 0,4942
PT: Kopfschmerz	p = 0,9389	p = 0,6848	p = 0,9017	p = 0,9955	p = 0,5474	p = 0,5521	p = 0,7284
SOC: Gefäßserkrankungen	p = 0,3111	p = 0,3889	p = 0,2154	p = 0,5241	p = 0,9323	p = 0,2424	p = 0,4774
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,3626	p = 0,8728	p = 0,8116	p = 0,0456	p = 0,4698	p = 0,1431	p = 0,2000
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	p = 0,1464	p = 0,7893	p = 0,1539	p = 0,2521	p = 0,6184	p = 0,4815	p = 0,4412
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	p = 0,4581	p = 0,2380	p = 0,1211	p = 0,7204	p = 0,5582	p = 0,0323	p = 0,1325
PT: Arthralgie	p = 0,1322	p = 0,2123	p = 0,0880	p = 0,7807	p = 0,5452	p = 0,2007	p = 0,1290

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Viszerale Metastasen	Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	Menopausaler Status bei Studieneintritt	ECOG-PS	Therapielinie in der metastasierten Situation
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p = 0,6749	p = 0,1422	p = 0,7122	p = 0,6550	p = 0,7944	p = 0,2809	p = 0,4619
SOC: Untersuchungen	p = 0,3128	p = 0,8373	p = 0,2420	p = 0,8419	p = 0,4093	p = 0,6803	p = 0,8188
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	p = 0,7635	p = 0,9654	p = 0,6119	p = 0,6923	p = 0,9864	p = 0,5638	p = 0,0240
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	p = 0,9865	p = 0,9998	p = 0,9823	p = 0,3733	p = 0,9827	p = 0,9844	p = 0,2800
UE von besonderem Interesse (Es traten nur bei einem der betrachteten UE von besonderem Interesse (SMQ: Erkrankungen der Linse) ≥ 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auf, daher wird nur dieses dargestellt)							
SMQ: Erkrankungen der Linse	p = 0,1962	p = 0,9928	p = 0,6550	p = 0,7027	p = 0,9853	p = 0,7070	p = 0,9841

Anhang 4-G3.7.1: Gesamtüberleben

Version: Final

Table 1023.PI.1002.1.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Overall Survival
 Subgroup analysis by Age
 Intent to Treat Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=347)	Placebo + Fulvestrant (N=174)
Age: <65 years		
Number of deaths, n (%)	155 (59.4)	77 (58.8)
Number of censored subjects, n (%)	106 (40.6)	54 (41.2)
Event Free Probability at Month 6 [1] (95% CI [2])	94.1 [90.4, 96.4]	96.0 [90.7, 98.3]
Event Free Probability at Month 12 [1] (95% CI [2])	85.5 [80.5, 89.2]	85.4 [77.8, 90.5]
Event Free Probability at Month 24 [1] (95% CI [2])	63.5 [57.2, 69.2]	59.9 [50.5, 68.0]
Event Free Probability at Month 36 [1] (95% CI [2])	46.9 [40.5, 53.0]	43.3 [34.1, 52.2]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]		
25%	18.0 [15.6, 20.2]	17.6 [13.0, 20.3]
50%	31.4 [27.4, 39.3]	29.7 [24.0, 38.0]
75%	- [48.3, -]	- [43.9, -]
Unstratified Analysis [6]:		
Hazard Ratio [4]	0.913	
95% CI of Hazard Ratio	0.695 - 1.200	
P-value	0.5141	
Age: >=65 years		
Number of deaths, n (%)	46 (53.5)	32 (74.4)
Number of censored subjects, n (%)	40 (46.5)	11 (25.6)
Event Free Probability at Month 6 [1] (95% CI [2])	94.2 [86.6, 97.5]	90.3 [76.3, 96.3]
Event Free Probability at Month 12 [1] (95% CI [2])	85.7 [76.2, 91.6]	82.8 [67.3, 91.4]
Event Free Probability at Month 24 [1] (95% CI [2])	70.9 [59.7, 79.4]	49.6 [33.3, 63.9]
Event Free Probability at Month 36 [1] (95% CI [2])	57.8 [46.2, 67.8]	33.2 [19.0, 48.1]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]		
25%	19.6 [13.4, 27.6]	14.7 [7.5, 21.4]
50%	39.7 [30.7, 47.0]	23.8 [20.0, 33.8]
75%	- [47.0, -]	39.4 [29.5, -]
Unstratified Analysis [6]:		
Hazard Ratio [4]	0.517	
95% CI of Hazard Ratio	0.328 - 0.815	
P-value	0.0039	
Test for Interaction [7]	0.0423	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated with the product-limit method. [3] Based on the Broekmans and Crowley Method.
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Figure 1023.P1.1002.1.1.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Overall Survival
 Subgroup analysis by Age
 Age: <65 years
 Intent to Treat Population

Version: Final

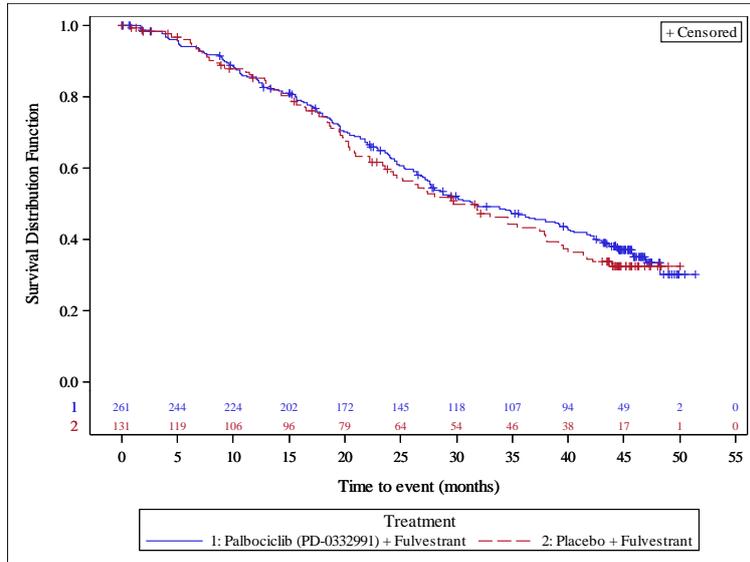
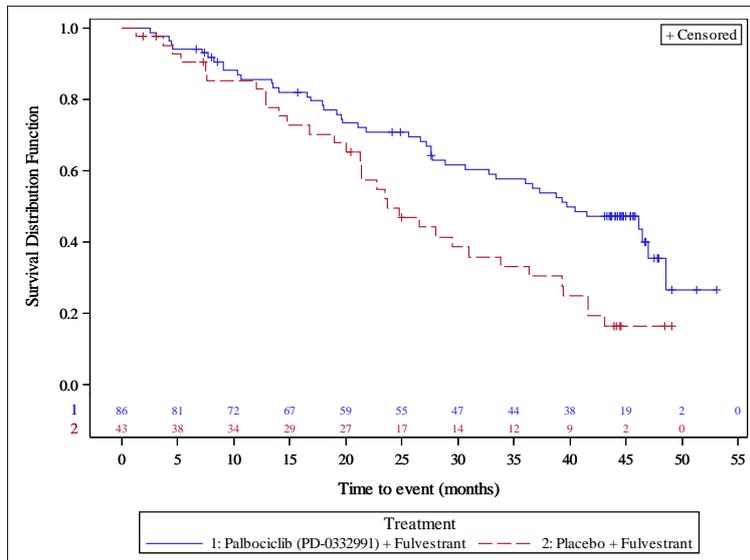


Figure 1023.P1.1002.1.1.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Overall Survival
 Subgroup analysis by Age
 Age: >=65 years
 Intent to Treat Population

Version: Final



Anhang 4-G3.7.2: Progressionsfreies Überleben

Die Subgruppenanalysen des PFS zeigen keine Effektmodifikationen.

Anhang 4-G3.7.3: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Version: Final

Table 1023.P1.1002.2.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to Onset of First Chemotherapy
 Subgroup analysis by Age
 Intent to Treat Population

	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=347)	Placebo + Fulvestrant (N=174)
Age: <65 years		
Number of subjects with events, n (%)	213 (81.6)	109 (83.2)
Death	33 (12.6)	13 (9.9)
Onset of Chemotherapy	180 (69.0)	96 (73.3)
Number of censored subjects, n (%)	48 (18.4)	22 (16.8)
Event Free Probability at Month 6 [1] (95% CI [2])	77.3 [71.6, 82.0]	63.5 [54.4, 71.2]
Event Free Probability at Month 12 [1] (95% CI [2])	57.5 [51.2, 63.3]	46.3 [37.4, 54.8]
Event Free Probability at Month 24 [1] (95% CI [2])	30.7 [25.0, 36.5]	19.8 [13.2, 27.4]
Event Free Probability at Month 36 [1] (95% CI [2])	17.2 [12.8, 22.2]	15.5 [9.7, 22.6]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]		
25%	6.9 [5.1, 8.7]	3.8 [2.6, 4.4]
50%	14.7 [12.3, 17.0]	9.7 [7.5, 13.8]
75%	29.1 [24.4, 33.4]	20.7 [17.5, 26.6]
Unstratified Analysis [6]:		
Hazard Ratio [4]	0.754	
95% CI of Hazard Ratio	0.589 – 0.950	
P-value	0.0166	
Age: >=65 years		
Number of subjects with events, n (%)	64 (74.4)	37 (86.0)
Death	21 (24.4)	8 (18.6)
Onset of Chemotherapy	43 (50.0)	29 (67.4)
Number of censored subjects, n (%)	22 (25.6)	6 (14.0)
Event Free Probability at Month 6 [1] (95% CI [2])	83.7 [74.1, 90.0]	61.5 [45.1, 74.4]
Event Free Probability at Month 12 [1] (95% CI [2])	70.3 [59.3, 78.9]	38.7 [23.9, 53.3]
Event Free Probability at Month 24 [1] (95% CI [2])	47.8 [36.6, 58.1]	12.9 [4.7, 25.3]
Event Free Probability at Month 36 [1] (95% CI [2])	31.9 [21.9, 42.3]	12.9 [4.7, 25.3]
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [3]		
25%	10.2 [5.8, 14.3]	2.8 [2.0, 5.7]
50%	22.7 [16.8, 28.6]	7.4 [5.3, 13.4]
75%	40.4 [33.2, -]	18.5 [11.9, 43.1]
Unstratified Analysis [6]:		
Hazard Ratio [4]	0.454	
95% CI of Hazard Ratio	0.300 – 0.686	
P-value	0.0001	
Test for Interaction [7]		
	0.0348	

[1] Estimated from the Kaplan-Meier curve. [2] Calculated with the product-limit method. [3] Based on the Broomey and Crowley Method.
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.1002.2.1.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
 Subgroup analysis by Age
 Age: <65 years
 Intent to Treat Population

Version: Final

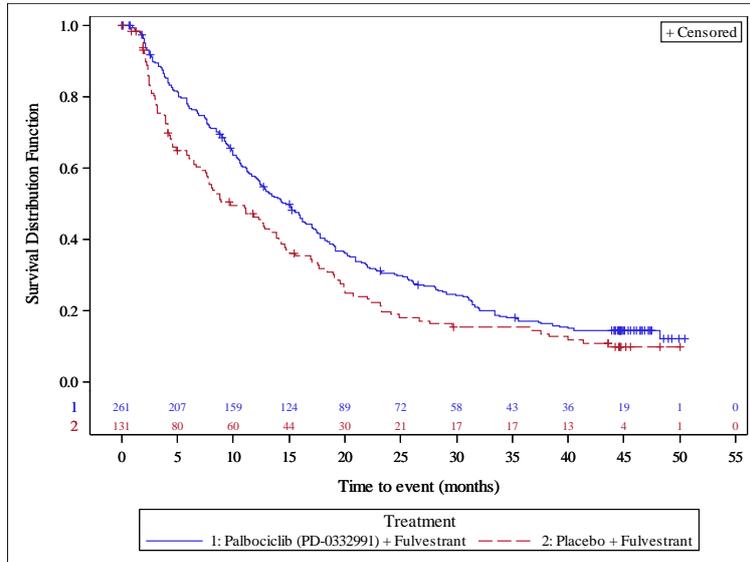
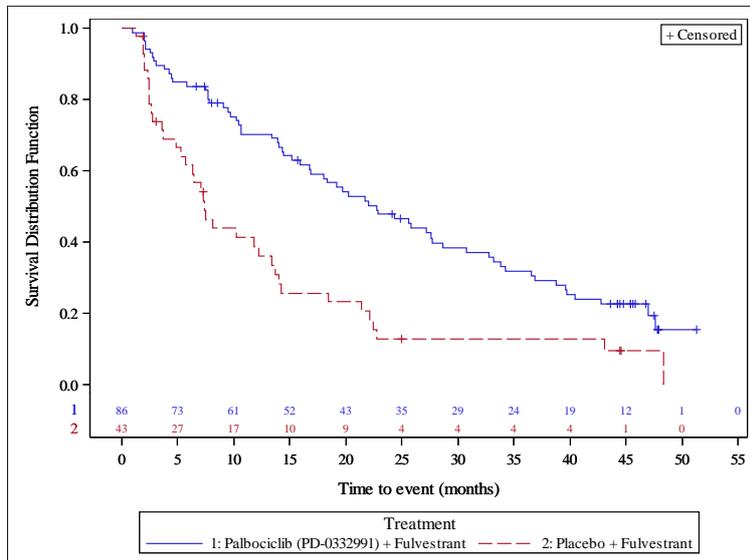


Figure 1023.P1.1002.2.1.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to Onset of First Chemotherapy
 Subgroup analysis by Age
 Age: >=65 years
 Intent to Treat Population

Version: Final



Anhang 4-G3.7.4: Patientenberichtete Endpunkte - EQ-5D VAS

Die Subgruppenanalysen des EQ-5D VAS zeigen keine Effektmodifikationen.

Anhang 4-G3.7.5: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-C30

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Dyspnoea			
Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy			
Number of subjects with events, n (%)	39 (53.4)	12 (33.3)	
Number of censored subjects, n (%)	34 (46.6)	24 (66.7)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.603 (0.963, 2.667) 0.0694		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.0 (1.9, 4.6)	4.0 (1.9, 12.3)	
50%	8.5 (4.6, 21.7)	24.9 (4.6, -)	
75%	- (21.7, -)	- (24.9, -)	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.383		
95% CI of Hazard Ratio	0.723 - 2.644		
P-value	0.3173		
Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy			
Number of subjects with events, n (%)	119 (45.4)	63 (48.5)	
Number of censored subjects, n (%)	143 (54.6)	67 (51.5)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	0.937 (0.751, 1.170) 0.5862		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.3 (1.9, 4.6)	1.9 (1.0, 1.9)	
50%	19.2 (12.1, 28.4)	6.4 (2.8, 17.2)	
75%	- (37.3, -)	- (17.2, -)	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.660		
95% CI of Hazard Ratio	0.484 - 0.899		
P-value	0.0095		
Test for Interaction [6]	0.0358		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Table 1023.PI.2002.1.6
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 subgroup analysis by ECOG Performance Status
 PRO Analysis Population

Version: Final

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Symptom Scale of Appetite Loss		
ECOG Performance Status: 0		
Number of subjects with events, n (%)	97 (48.7)	37 (33.0)
Number of censored subjects, n (%)	102 (51.3)	75 (67.0)
Relative Risk (95% CI) [1]	1.475 (1.093, 1.991)	
P-value	0.0110	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	2.8 (1.9, 5.1)	4.6 (1.8, 8.7)
50%	19.6 (8.3, 25.0)	40.8 (8.8, -)
75%	43.3 (28.8, -)	- (41.6, -)
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	1.280	
95% CI of Hazard Ratio	0.875 - 1.871	
P-value	0.1962	
ECOG Performance Status: 1		
Number of subjects with events, n (%)	68 (50.0)	29 (53.7)
Number of censored subjects, n (%)	68 (50.0)	25 (46.3)
Relative Risk (95% CI) [1]	0.931 (0.690, 1.256)	
P-value	0.6398	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	1.2 (1.0, 2.8)	1.0 (1.0, 2.1)
50%	10.3 (6.7, 39.6)	4.6 (1.9, 14.5)
75%	41.6 (39.6, -)	21.2 (9.3, -)
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.728	
95% CI of Hazard Ratio	0.469 - 1.129	
P-value	0.1489	
Test for Interaction [6]		
	0.0421	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.2002.1.7.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy
 PRO Analysis Population

Version: Final

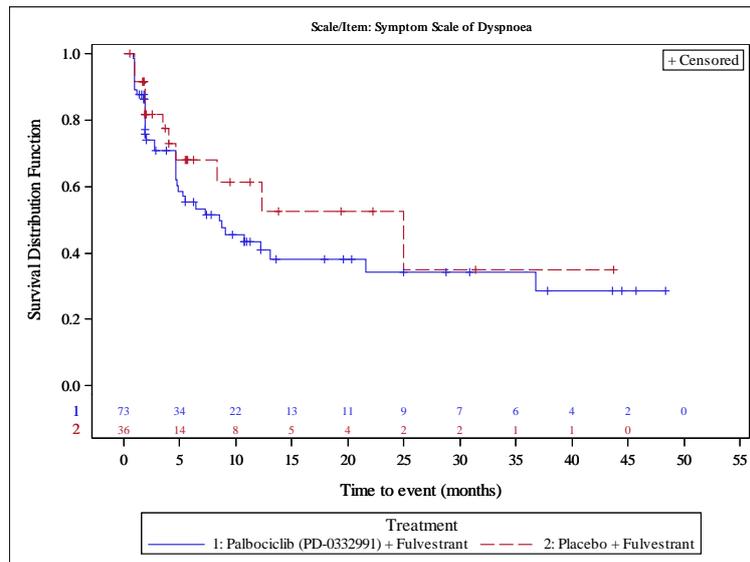


Figure 1023.P1.2002.1.7.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy
 PRO Analysis Population

Version: Final

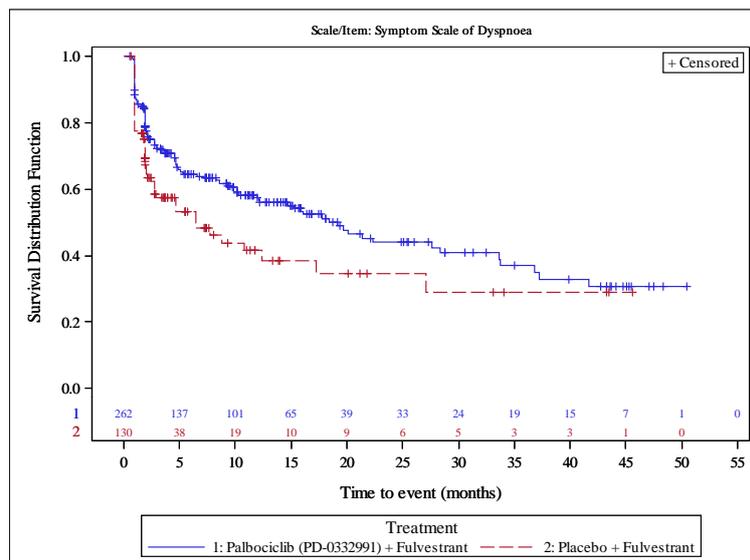


Figure 1023.P1.2002.1.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 PRO Analysis Population

Version: Final

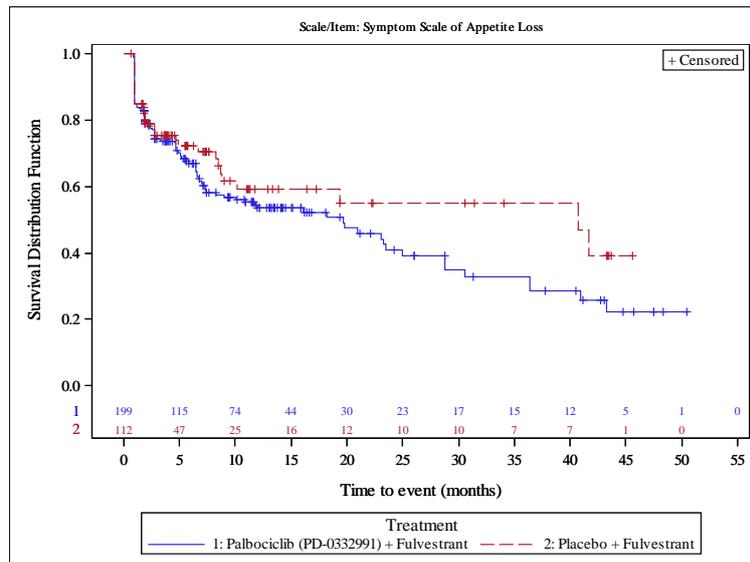
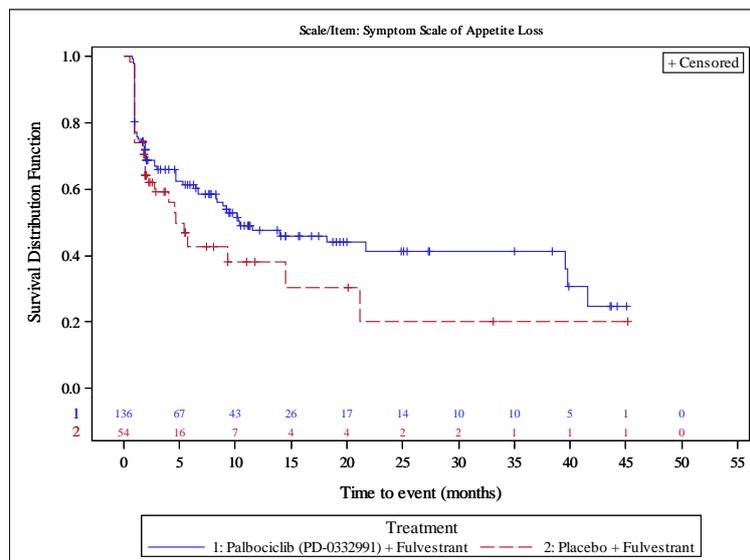


Figure 1023.P1.2002.1.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 PRO Analysis Population

Version: Final



Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Functional Scale of Role Functioning			
Age: <65 years			
Number of subjects with events, n (%)	129 (51.0)	74 (60.2)	
Number of censored subjects, n (%)	124 (49.0)	49 (39.8)	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.848 [0.702, 1.023]		
P-value	0.0842		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.9 [1.2, 2.4]	1.9 [1.0, 1.9]	
50%	10.5 [5.3, 17.7]	2.8 [2.7, 6.6]	
75%	- [30.9, -]	19.4 [10.2, -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.687		
95% CI of Hazard Ratio	0.515 - 0.916		
P-value	0.0109		
Age: >=65 years			
Number of subjects with events, n (%)	55 (67.1)	15 (34.9)	
Number of censored subjects, n (%)	27 (32.9)	28 (65.1)	
Relative Risk (95% CI) [1]	1.923 [1.244, 2.972]		
P-value	0.0033		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.1 [1.0, 1.9]	1.9 [1.0, -]	
50%	6.5 [2.0, 12.0]	- [2.8, -]	
75%	23.7 [12.2, -]	- [- , -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.425		
95% CI of Hazard Ratio	0.792 - 2.566		
P-value	0.2095		
Test for Interaction [6]			
	0.0170		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Functional Scale of Physical Functioning			
Visceral Metastases (based on Randomization): No			
Number of subjects with events, n (%)	64 (47.1)	18 (27.7)	
Number of censored subjects, n (%)	72 (52.9)	47 (72.3)	
Relative Risk (95% CI) [1]	1.699 (1.104, 2.616)		
P-value	0.0160		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.8 (1.9, 6.5)	8.5 (2.8, 19.3)	
50%	24.2 (13.2, 33.3)	34.8 (13.5, -)	
75%	- (38.6, -)	- (34.8, -)	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.503		
95% CI of Hazard Ratio	0.889 - 2.542		
P-value	0.11293		
Visceral Metastases (based on Randomization): Yes			
Number of subjects with events, n (%)	78 (39.2)	40 (39.6)	
Number of censored subjects, n (%)	121 (60.8)	61 (60.4)	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.990 (0.736, 1.331)		
P-value	0.9454		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.8 (1.9, 4.8)	1.9 (1.0, 2.2)	
50%	19.6 (14.3, -)	12.0 (4.6, -)	
75%	- (35.0, -)	- (21.3, -)	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.735		
95% CI of Hazard Ratio	0.499 - 1.082		
P-value	0.1267		
Test for Interaction [6]	0.0215		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=335)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Functional Scale of Social Functioning			
Visceral Metastases (based on Randomization): No			
Number of subjects with events, n (%)	85 (62.5)	26 (40.0)	
Number of censored subjects, n (%)	51 (37.5)	39 (60.0)	
Relative Risk (95% CI) [1]	1.563 [1.129, 2.162]		
P-value	0.0071		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.9 [1.1, 2.1]	1.9 [1.0, 6.5]	
50%	10.4 [4.6, 18.7]	17.7 [6.4, -]	
75%	36.8 [23.6, -]	- [34.8, -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.379		
95% CI of Hazard Ratio	0.887 - 2.143		
P-value	0.1481		
Visceral Metastases (based on Randomization): Yes			
Number of subjects with events, n (%)	93 (46.7)	48 (47.5)	
Number of censored subjects, n (%)	106 (53.3)	53 (52.5)	
Relative Risk (95% CI) [1]	0.983 [0.764, 1.266]		
P-value	0.8965		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.9 [1.4, 2.1]	1.0 [1.0, 1.9]	
50%	14.0 [5.3, 20.3]	10.2 [1.9, -]	
75%	- [- , -]	- [13.8, -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.724		
95% CI of Hazard Ratio	0.509 - 1.031		
P-value	0.0831		
Test for Interaction [6]			
	0.0192		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.2002.1.1.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Age
 Age: <65 years
 PRO Analysis Population

Version: Final

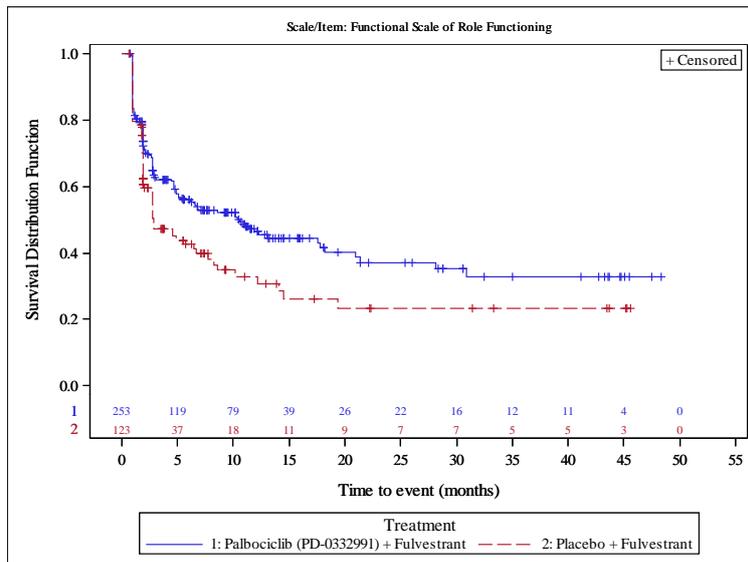


Figure 1023.P1.2002.1.1.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Age
 Age: \geq 65 years
 PRO Analysis Population

Version: Final

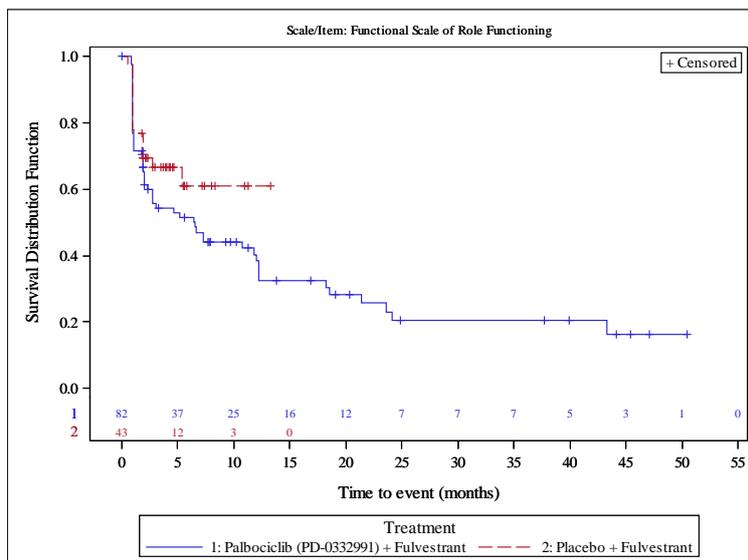


Figure 1023.P1.2002.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to ≥ 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 PFD Analysis Population

Version: Final

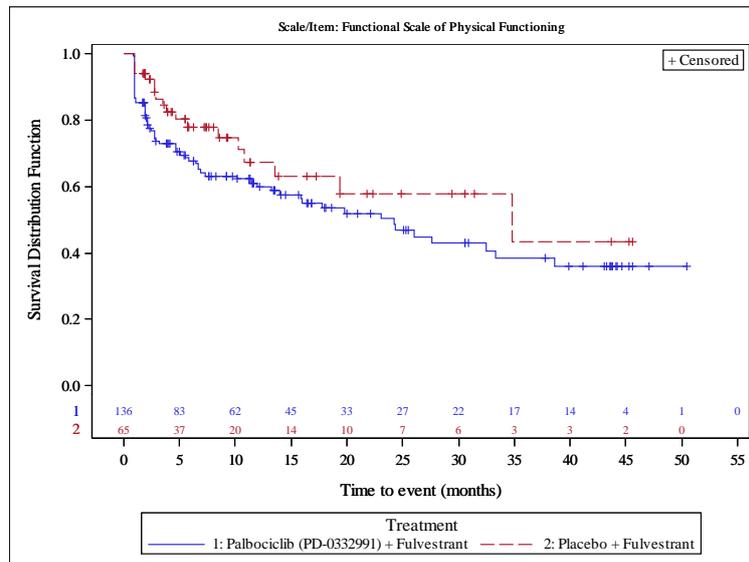


Figure 1023.P1.2002.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to ≥ 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 PFD Analysis Population

Version: Final

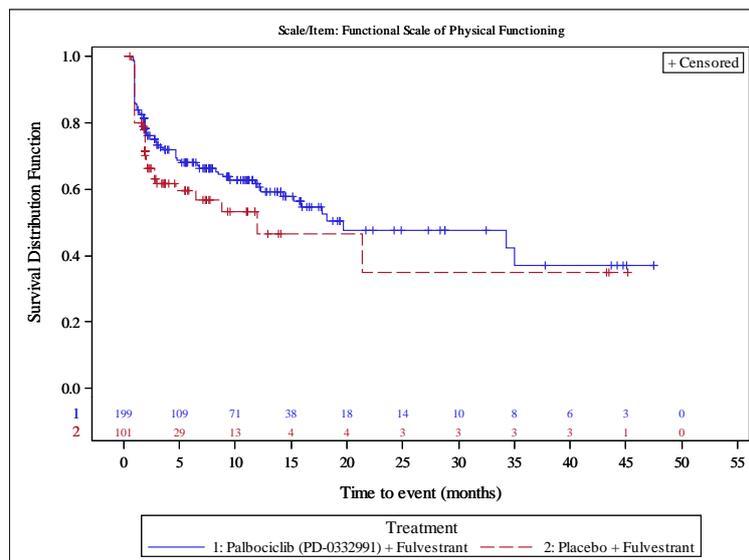


Figure 1023.P1.2002.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 PPO Analysis Population

Version: Final

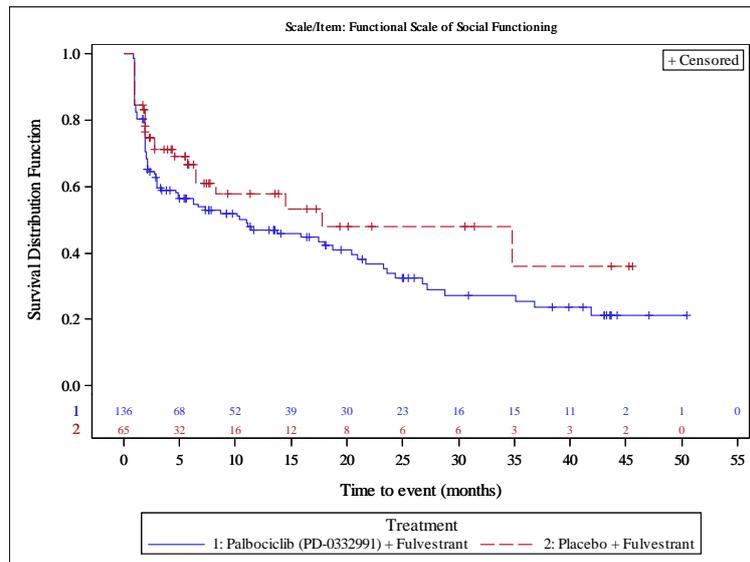
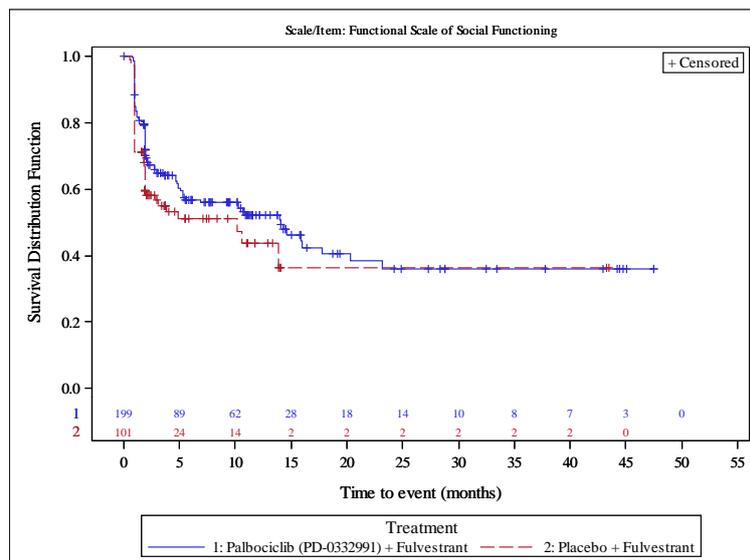


Figure 1023.P1.2002.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-C30
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 PPO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G3.7.6: Patientenberichtete Endpunkte - EORTC QLQ-BR23

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Symptom Scale of Systemic Therapy Side Effects			
Visceral Metastases (based on Randomization): No			
Number of subjects with events, n (%)	87 (64.0)	23 (35.4)	
Number of censored subjects, n (%)	49 (36.0)	42 (64.6)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.808 (1.272, 2.570) 0.0010		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.9 (1.0, 2.4)	3.6 (1.9, 8.3)	
50%	6.6 (3.7, 10.6)	45.6 (6.6, -)	
75%	36.8 (16.3, -)	- (45.6, -)	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.824		
95% CI of Hazard Ratio	1.151 - 2.890		
P-value	0.0086		
Visceral Metastases (based on Randomization): Yes			
Number of subjects with events, n (%)	96 (48.2)	38 (37.6)	
Number of censored subjects, n (%)	103 (51.8)	63 (62.4)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.282 (0.960, 1.713) 0.0923		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.1 (1.9, 3.0)	1.7 (1.0, 2.7)	
50%	10.1 (6.5, 24.2)	- (4.0, -)	
75%	39.9 (27.1, -)	- (- , -)	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.946		
95% CI of Hazard Ratio	0.648 - 1.382		
P-value	0.8147		
Test for Interaction [6]	0.0288		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Version: Final		
Table 1023.P1.2002.2.7 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018) Population: All Patients Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting PRO Analysis Population		
Symptom Scale of Breast Symptoms		
Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy		
Number of subjects with events, n (%)	30 (41.1)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	43 (58.9)	30 (83.3)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	2.466 [1.130, 5.381] 0.0234	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2] 25% 50% 75%	2.9 [1.9, 4.6] 32.4 [4.7, -] - [- , -]	32.3 [1.9, -] 32.3 [32.3, -] - [32.3, -]
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value		
	2.173 0.902 - 5.237 0.0749	
Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy		
Number of subjects with events, n (%)	67 (25.6)	34 (26.2)
Number of censored subjects, n (%)	195 (74.4)	96 (73.8)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	0.978 [0.686, 1.395] 0.9013	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2] 25% 50% 75%	12.0 [8.3, 17.4] - [28.7, -] - [- , -]	6.5 [1.9, 15.8] - [15.8, -] - [- , -]
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value		
	0.679 0.447 - 1.032 0.0726	
Test for Interaction [6]		
	0.0252	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Symptom Scale of Arm Symptoms		
ECOG Performance Status: 0		
Number of subjects with events, n (%)	109 (54.8)	54 (48.2)
Number of censored subjects, n (%)	90 (45.2)	58 (51.8)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.136 [0.903, 1.429] 0.2765	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	1.9 [1.1, 2.8]	1.9 [1.0, 2.8]
50%	11.0 [6.9, 14.0]	8.3 [4.6, 12.2]
75%	41.7 [29.0, -]	- [14.0, -]
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.966	
95% CI of Hazard Ratio	0.696 - 1.340	
P-value	0.8723	
ECOG Performance Status: 1		
Number of subjects with events, n (%)	73 (53.7)	34 (63.0)
Number of censored subjects, n (%)	63 (46.3)	20 (37.0)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	0.953 [0.659, 1.103] 0.2242	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	1.9 [1.2, 2.1]	1.0 [1.0, 1.9]
50%	8.5 [4.8, 11.3]	2.8 [1.9, 4.6]
75%	45.4 [45.4, 46.3]	8.3 [3.3, -]
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.519	
95% CI of Hazard Ratio	0.341 - 0.789	
P-value	0.0020	
Test for Interaction [6]	0.0249	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.2002.2.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

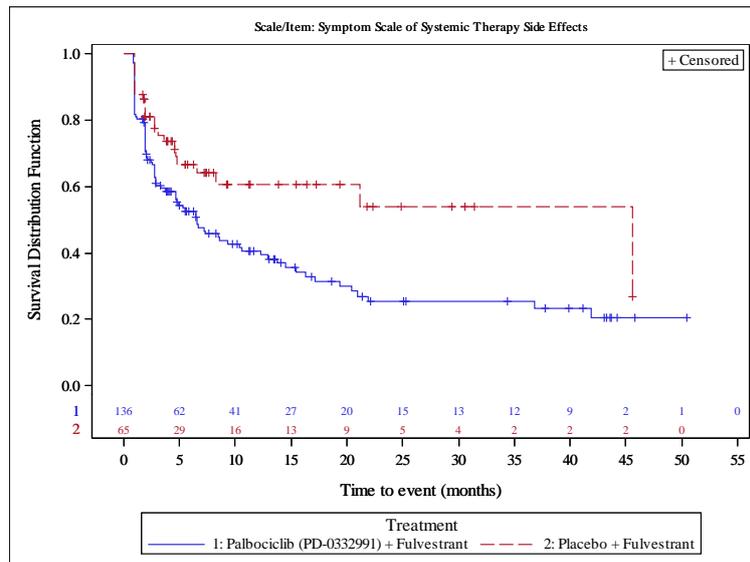


Figure 1023.P1.2002.2.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 PRO Analysis Population

Version: Final

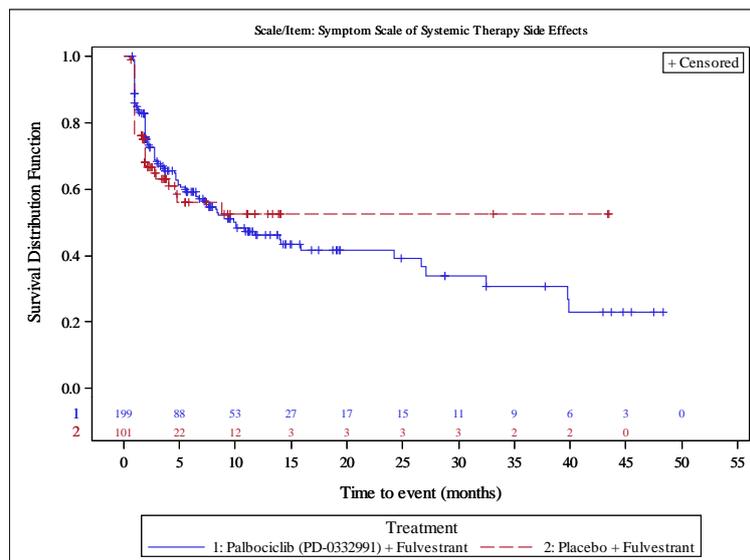


Figure 1023.P1.2002.2.7.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy
 PRO Analysis Population

Version: Final

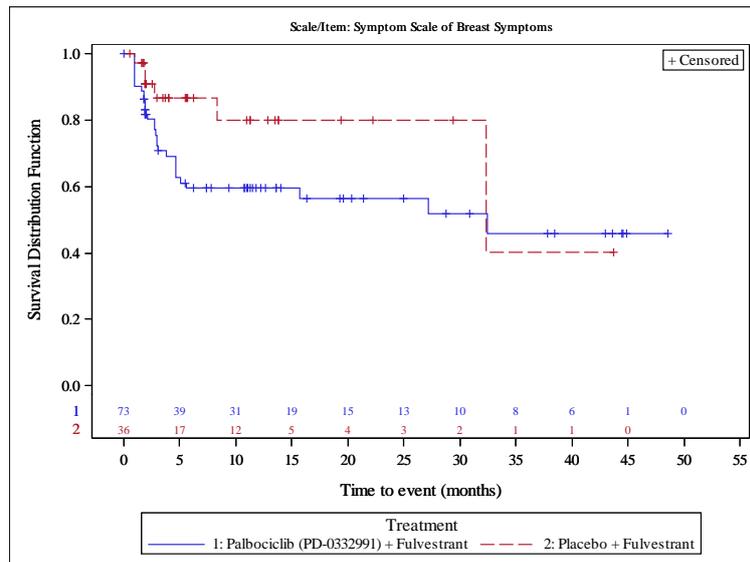


Figure 1023.P1.2002.2.7.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy
 PRO Analysis Population

Version: Final

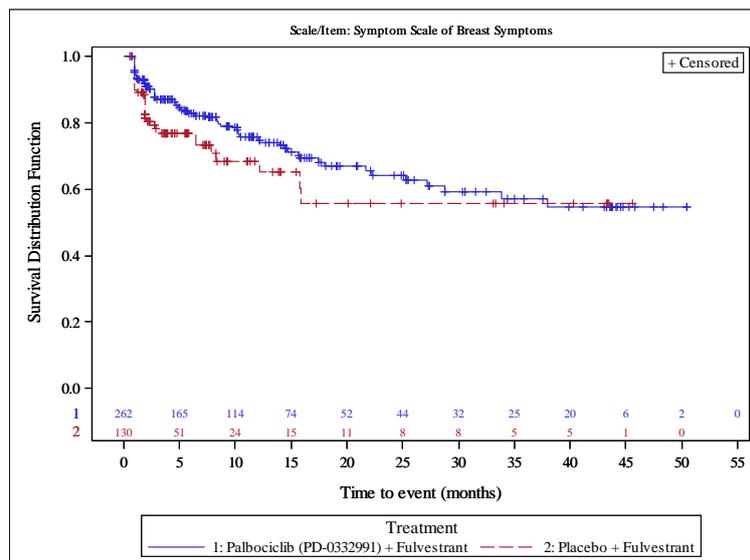


Figure 1023.P1.2002.2.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 PRO Analysis Population

Version: Final

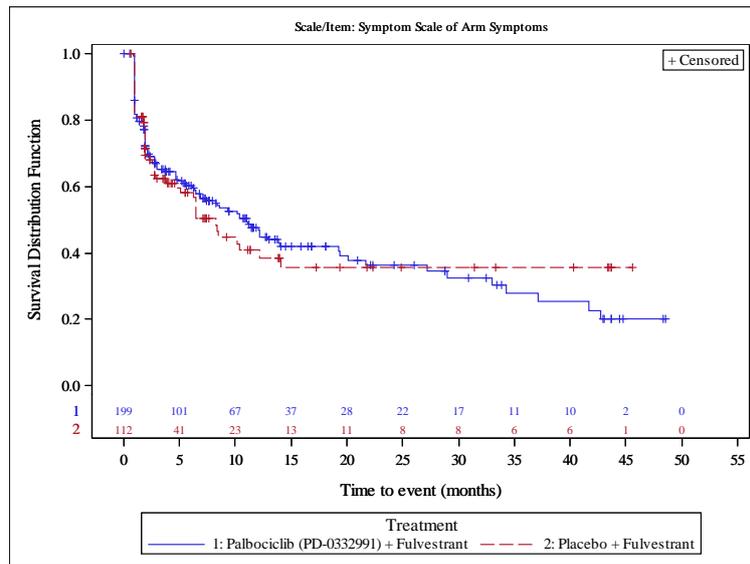
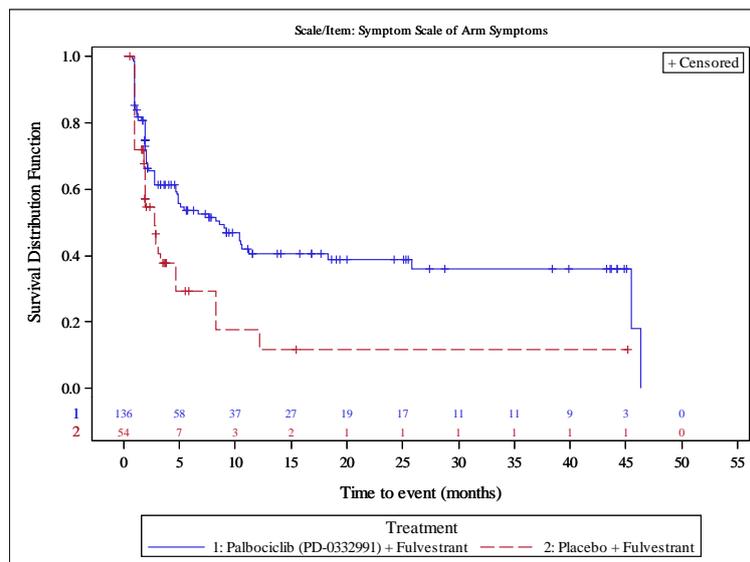


Figure 1023.P1.2002.2.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 PRO Analysis Population

Version: Final



Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Functional Scale of Body Image			
Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No			
Number of subjects with events, n (%)	38 (55.1)	12 (33.3)	
Number of censored subjects, n (%)	31 (44.9)	24 (66.7)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.652 [0.993, 2.748] 0.0531		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.9 [1.0, 2.1]	4.6 [1.9, 5.7]	
50%	7.0 [2.7, 11.4]	8.3 [4.9, -]	
75%	21.4 [8.7, -]	- [- , -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.721		
95% CI of Hazard Ratio	0.899 - 3.294		
P-value	0.0983		
Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes			
Number of subjects with events, n (%)	108 (40.6)	48 (36.9)	
Number of censored subjects, n (%)	158 (59.4)	82 (63.1)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.100 [0.841, 1.437] 0.4867		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	2.8 [2.0, 6.5]	1.9 [1.9, 3.0]	
50%	22.4 [12.5, -]	14.5 [8.3, -]	
75%	- [- , -]	- [34.8, -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.830		
95% CI of Hazard Ratio	0.589 - 1.169		
P-value	0.2902		
Test for Interaction [6]	0.0463		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)
Version: Final		
Table 1023.P1.2002.2.7 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018) Population: All Patients Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting PRO Analysis Population		
Functional Scale of Body Image		
Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy		
Number of subjects with events, n (%)	39 (53.4)	9 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	34 (46.6)	27 (75.0)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	2.137 (1.167, 3.913) 0.0139	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	1.9 (1.0, 2.1)	4.6 (1.8, -)
50%	7.4 (2.8, 23.2)	- (4.6, -)
75%	- (21.4, -)	- (- , -)
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value	2.085 1.009 - 4.308 0.0424	
Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy		
Number of subjects with events, n (%)	107 (40.8)	51 (39.2)
Number of censored subjects, n (%)	155 (59.2)	79 (60.8)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.041 (0.804, 1.349) 0.7809	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	3.3 (2.0, 6.5)	1.9 (1.9, 3.0)
50%	17.7 (12.1, -)	12.4 (6.4, 34.8)
75%	- (- , -)	- (15.8, -)
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value	0.771 0.551 - 1.081 0.1352	
Test for Interaction [6]	0.0184	

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Scale/Item	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=535)	Placebo + Fulvestrant (N=166)	Version: Final
Table 1023.P1.2002.2.4 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018) Population: All Patients Summary of Time to 10 point deterioration (TTD): ECRC QIQ-BR23 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization) PRO Analysis Population			
Functional Scale of Future Perspective			
Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No			
Number of subjects with events, n (%)	30 (43.5)	8 (22.2)	
Number of censored subjects, n (%)	39 (56.5)	28 (77.8)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.957 (1.003, 3.815) 0.0488		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2] 25% 50% 75%	2.8 (1.0, 7.4) 16.4 (7.4, 36.8) - (21.6, -)	4.6 (1.9, -) - (4.6, -) - (- , -)	
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value			
	1.763 0.805 - 3.864 0.1567		
Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes			
Number of subjects with events, n (%)	92 (34.6)	50 (38.5)	
Number of censored subjects, n (%)	174 (65.4)	80 (61.5)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	0.899 (0.684, 1.182) 0.4460		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2] 25% 50% 75%	4.6 (2.1, 9.2) 43.3 (32.4, -) - (- , -)	1.9 (1.7, 2.8) 14.5 (8.3, -) - (40.8, -)	
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value			
	0.642 0.453 - 0.911 0.0131		
Test for Interaction [6]			
	0.0143		

[1] Estimated using normal approximation.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox Proportional Hazards model.

Figure 1023.P1.2002.2.4.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (Based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

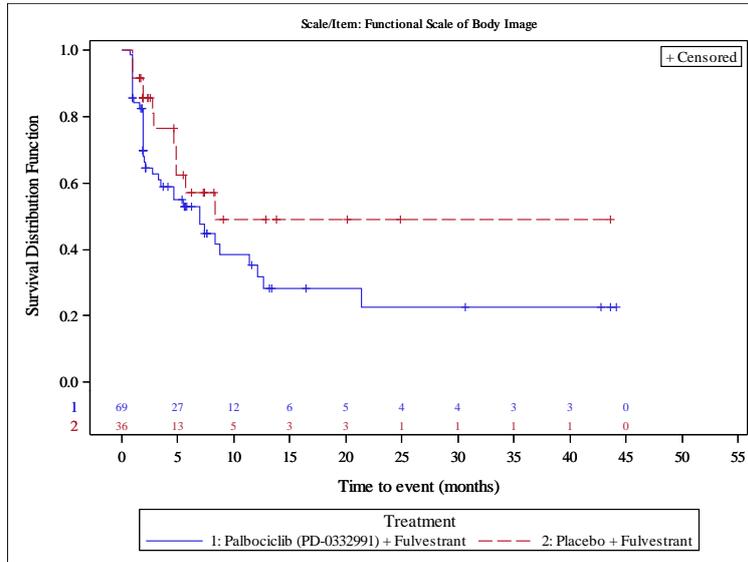


Figure 1023.P1.2002.2.4.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (Based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes
 PRO Analysis Population

Version: Final

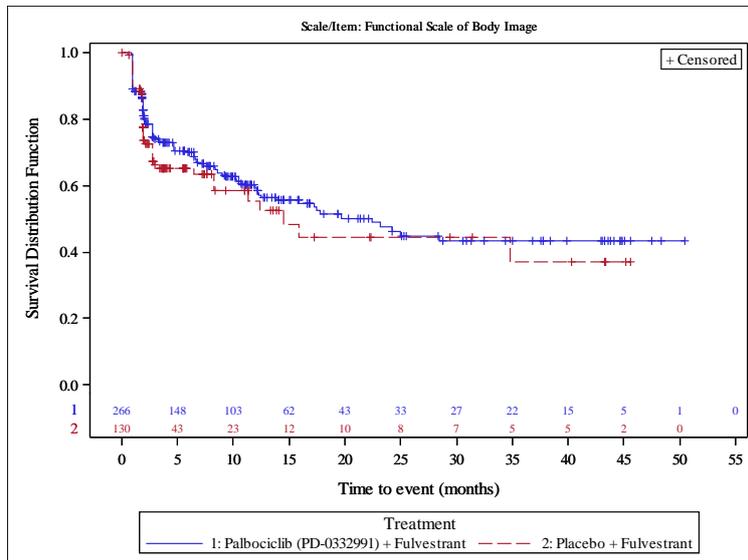


Figure 1023.P1.2002.2.7.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy
 PRO Analysis Population

Version: Final

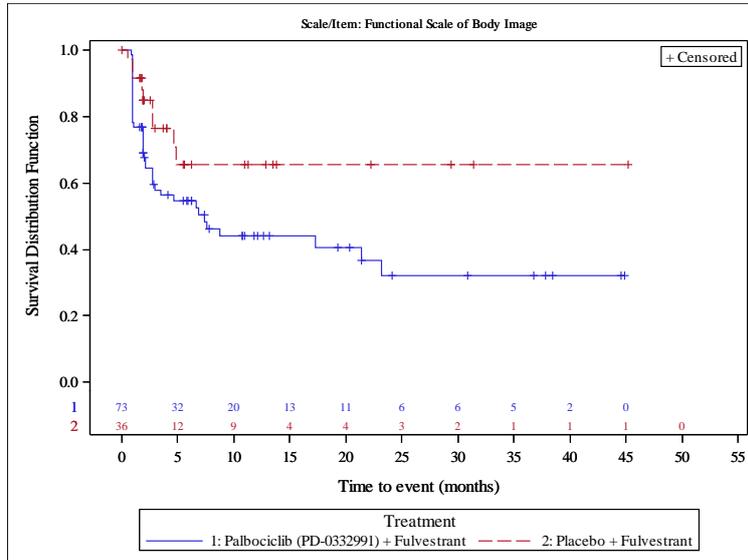


Figure 1023.P1.2002.2.7.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to >= 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy
 PRO Analysis Population

Version: Final

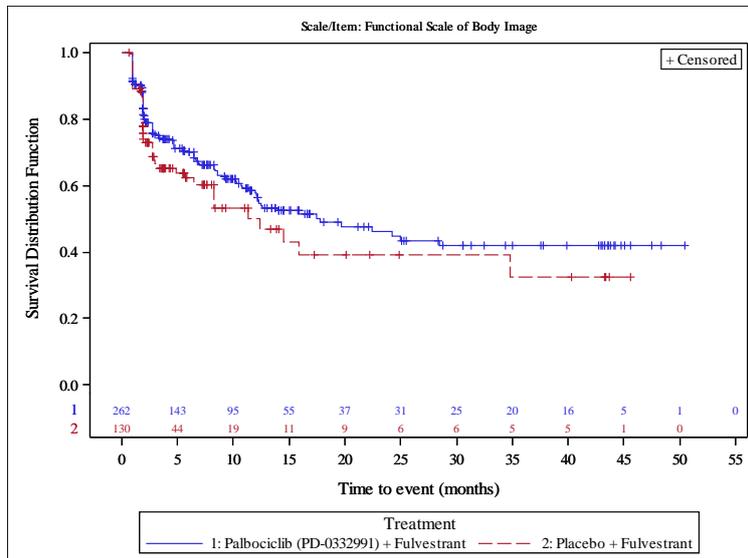


Figure 1023.P1.2002.2.4.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No
 PRO Analysis Population

Version: Final

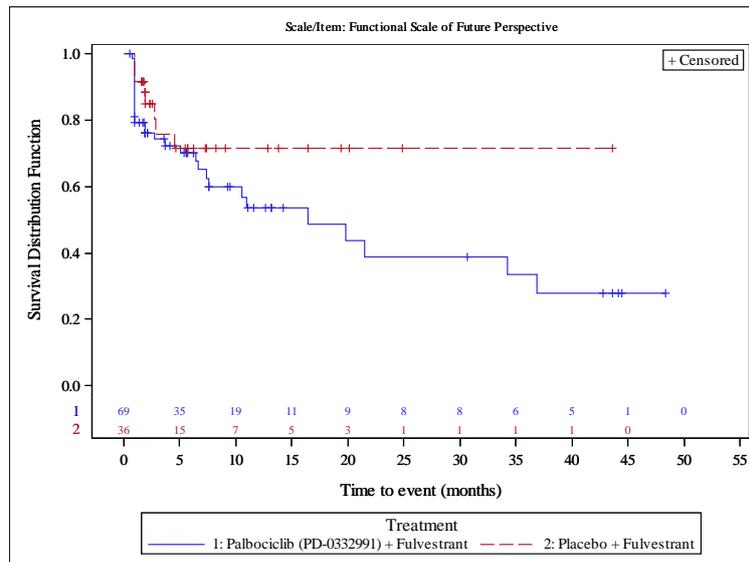
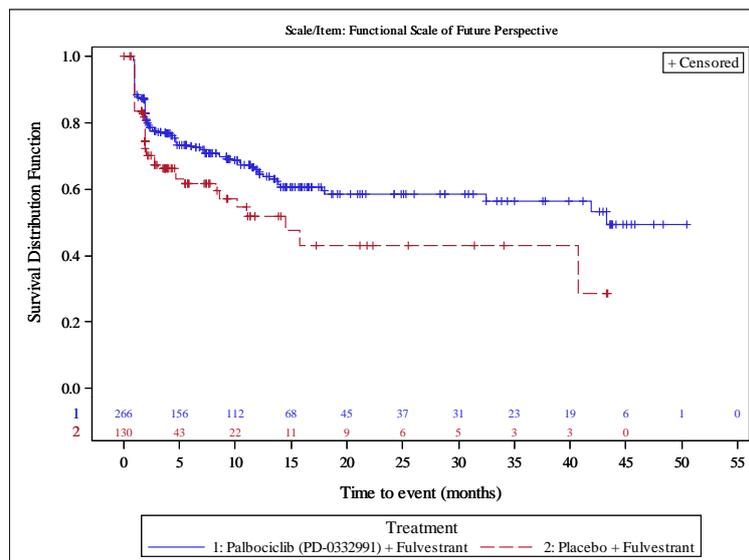


Figure 1023.P1.2002.2.4.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to \geq 10 point deterioration (TTD): EORTC QLQ-BR23
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes
 PRO Analysis Population

Version: Final



Anhang 4-G3.7.7: Unerwünschte Ereignisse

Table 1023.P1.3003.1.3 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018) Population: All Patients Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization) As Treated Population		Version: Final
SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
SOC: General disorders and administration site conditions		
Visceral Metastases (based on Randomization): No		
Number of subjects with events, n (%)	108 (77.1)	37 (55.2)
Number of censored subjects, n (%)	32 (22.9)	30 (44.8)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.397 [1.106, 1.765] 0.0051	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	0.5 [0.2, 0.7]	0.4 [0.1, 0.5]
50%	1.9 [1.3, 2.9]	4.7 [1.0, 30.5]
75%	14.3 [6.0, 26.2]	- [21.5, -]
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	1.466	
95% CI of Hazard Ratio	1.008 - 2.130	
P-value	0.0419	
Visceral Metastases (based on Randomization): Yes		
Number of subjects with events, n (%)	135 (65.9)	70 (66.7)
Number of censored subjects, n (%)	70 (34.1)	35 (33.3)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	0.988 [0.836, 1.168] 0.8857	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	0.5 [0.4, 0.9]	0.3 [0.1, 0.5]
50%	2.8 [2.0, 4.4]	1.8 [0.7, 3.6]
75%	15.4 [10.0, -]	13.8 [6.5, -]
Unstratified Analysis [5]:		
Hazard Ratio [3]	0.811	
95% CI of Hazard Ratio	0.607 - 1.084	
P-value	0.1656	
Test for Interaction [6]	0.0127	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
- [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1.3
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (Based on Randomization)
 As Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Visceral Metastases (based on Randomization): No			
Fatigue			
	Number of subjects with events, n (%)	15 (22.4)	
	Number of censored subjects, n (%)	72 (51.4)	
	Relative Risk (95% CI) [1] P-value	2.170 [1.346, 3.497] 0.0015	
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
	25%	1.3 [0.7, 2.1]	- [0.8, -]
	50%	15.2 [5.4, -]	- [- , -]
	75%	- [- , -]	- [- , -]
	Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value	2.182 1.247 - 3.818 0.0050	
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Visceral Metastases (based on Randomization): Yes			
	Number of subjects with events, n (%)	84 (41.0)	39 (37.1)
	Number of censored subjects, n (%)	121 (59.0)	66 (62.9)
	Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.103 [0.819, 1.486] 0.5186	
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
	25%	1.7 [1.0, 3.4]	1.2 [0.5, 2.0]
	50%	20.0 [8.5, -]	27.4 [7.4, -]
	75%	- [- , -]	- [27.4, -]
	Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value	0.927 0.633 - 1.359 0.7090	
	Test for Interaction [6]	0.0133	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [2] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [3] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [4] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [5] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Age
 As Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Blood and lymphatic system disorders			
Age: <65 years			
Number of subjects with events, n (%)	207 (79.9)	20 (15.5)	
Number of censored subjects, n (%)	52 (20.1)	109 (84.5)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	5.155 [3.430, 7.748] <.0001		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	0.5 [- , -]	40.6 [10.2, -]	
50%	0.6 [0.5, 1.0]	- [40.6, -]	
75%	4.6 [2.7, 9.2]	- [- , -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	9.248		
95% CI of Hazard Ratio	5.829 - 14.672		
P-value	<.0001		
Age: >=65 years			
Number of subjects with events, n (%)	67 (77.9)	12 (27.9)	
Number of censored subjects, n (%)	19 (22.1)	31 (72.1)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	2.792 [1.704, 4.572] <.0001		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	0.5 [- , -]	4.2 [1.4, 19.3]	
50%	0.9 [0.5, 1.0]	19.3 [8.8, -]	
75%	5.6 [1.4, -]	- [19.3, -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	4.524		
95% CI of Hazard Ratio	2.438 - 8.394		
P-value	<.0001		
Test for Interaction [6]	0.0490		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.PI.3003.1.4
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence ≥ 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 As Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation			
Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No			
Number of subjects with events, n (%)	14 (19.4)	11 (28.9)	
Number of censored subjects, n (%)	58 (80.6)	27 (71.1)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	0.672 [0.339, 1.332] 0.2549		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	19.1 [3.3, -] - [30.7, -] - [- , -]	1.9 [0.5, -] - [16.6, -] - [- , -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.541		
95% CI of Hazard Ratio	0.244 - 1.197		
P-value	0.1246		
Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes			
Number of subjects with events, n (%)	62 (22.7)	17 (12.7)	
Number of censored subjects, n (%)	211 (77.3)	117 (87.3)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.790 [1.091, 2.937] 0.0212		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]	23.2 [7.9, -] - [- , -] - [- , -]	- [10.3, -] - [- , -] - [- , -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	1.619		
95% CI of Hazard Ratio	0.945 - 2.775		
P-value	0.0770		
Test for Interaction [6]	0.0269		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1.4 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018) Population: All Patients Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence ≥ 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization) As Treated Population		Version: Final
SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
SOC: Infections and infestations		
Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No		
Number of subjects with events, n (%)	32 (44.4)	6 (15.8)
Number of censored subjects, n (%)	40 (55.6)	32 (84.2)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	2.815 [1.292, 6.130] 0.0092	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2] 25% 50% 75%	3.7 [1.7, 5.0] 10.3 [5.0, 18.5] - [11.3, -]	11.2 [3.5, -] - [11.2, -] - [- , -]
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value		
	2.840 1.187 - 6.796 0.0142	
Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes		
Number of subjects with events, n (%)	156 (57.1)	54 (40.3)
Number of censored subjects, n (%)	117 (42.9)	80 (59.7)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.418 [1.126, 1.765] 0.0030	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2] 25% 50% 75%	3.2 [1.7, 4.2] 9.2 [7.4, 13.0] 25.2 [17.3, 43.7]	3.7 [2.5, 4.9] 9.5 [6.2, 31.0] 32.2 [17.2, -]
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value		
	1.130 0.828 - 1.544 0.4424	
Test for Interaction [6]		
	0.0456	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
- [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1.6
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by ECG Performance Status
 As Treated Population

SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) + Fulvestrant (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)	Version: Final
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders			
ECOG Performance Status: 0			
Number of subjects with events, n (%)	130 (63.7)	67 (58.3)	
Number of censored subjects, n (%)	74 (36.3)	48 (41.7)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	1.094 [0.908, 1.318] 0.3452		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.3 [0.9, 1.9]	0.9 [0.4, 1.7]	
50%	6.5 [4.1, 8.5]	4.6 [2.6, 8.5]	
75%	23.3 [15.5, 43.7]	27.4 [9.0, -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.901	0.670 - 1.211	
95% CI of Hazard Ratio	0.670 - 1.211		
P-value	0.4908		
ECOG Performance Status: 1			
Number of subjects with events, n (%)	78 (55.3)	37 (64.9)	
Number of censored subjects, n (%)	63 (44.7)	20 (35.1)	
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	0.852 [0.669, 1.085] 0.1948		
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]			
25%	1.9 [0.9, 4.1]	0.5 [0.2, 1.0]	
50%	9.6 [6.1, 14.8]	1.5 [1.0, 3.4]	
75%	24.1 [17.1, -]	23.6 [3.4, -]	
Unstratified Analysis [5]:			
Hazard Ratio [3]	0.523	0.352 - 0.779	
95% CI of Hazard Ratio	0.352 - 0.779		
P-value	0.0013		
Test for Interaction [6]			
	0.0323		

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)

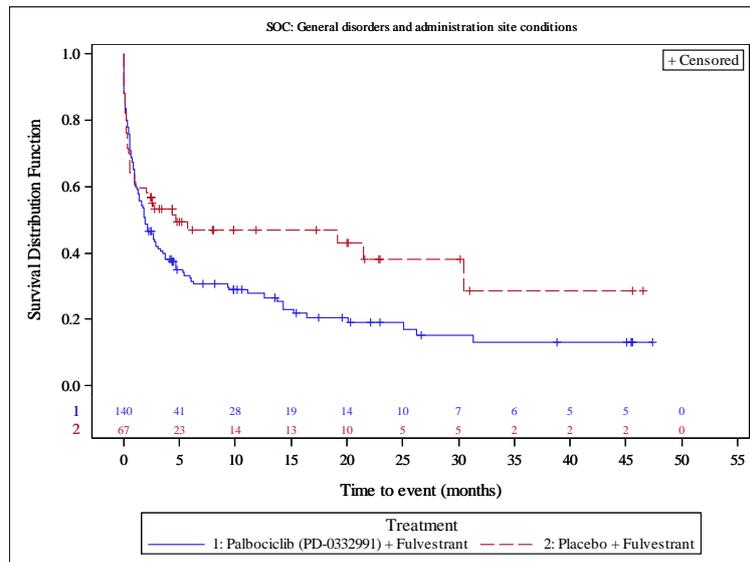
- [1] Estimated using normal approximation.
- [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
- [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
- [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
- [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Table 1023.P1.3003.1.7 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 – (Date of Data Cut-off: 13Apr2018) Population: All Patients Summary of Incidence and Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT) Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting As Treated Population		Version: Final
SOC / PT	Palbociclib (PD-0332991) (N=345)	Placebo + Fulvestrant (N=172)
SOC: Investigations - PT: White blood cell count decreased		
Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy		
Number of subjects with events, n (%)	19 (25.7)	4 (10.3)
Number of censored subjects, n (%)	55 (74.3)	35 (89.7)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	2.503 [0.915, 6.846] 0.0738	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	12.6 [0.5, -]	- [8.0, -]
50%	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value		
	2.497 0.847 - 7.360 0.0889	
Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy		
Number of subjects with events, n (%)	88 (32.5)	3 (2.3)
Number of censored subjects, n (%)	183 (67.5)	130 (97.7)
Relative Risk (95% CI) [1] P-value	14.396 [4.642, 44.648] <.0001	
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [2]		
25%	1.6 [0.6, 5.7]	- [- , -]
50%	- [- , -]	- [- , -]
75%	- [- , -]	- [- , -]
Unstratified Analysis [5]: Hazard Ratio [3] 95% CI of Hazard Ratio P-value		
	16.056 5.079 - 50.761 <.0001	
Test for Interaction [6]		
	0.0240	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 [1] Estimated using normal approximation.
 [2] Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.
 [3] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 [4] Assuming proportional hazards, a hazard ratio less than 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Palbociclib (PD-0332991)+Fulvestrant.
 [5] 2-sided p-value from the log-rank test stratified by the presence of visceral metastases and sensitivity to prior hormonal therapy per Randomization.
 [6] Used a 2-sided unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model.

Figure 1023.P1.3003.1.3.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): No
 As Treated Population

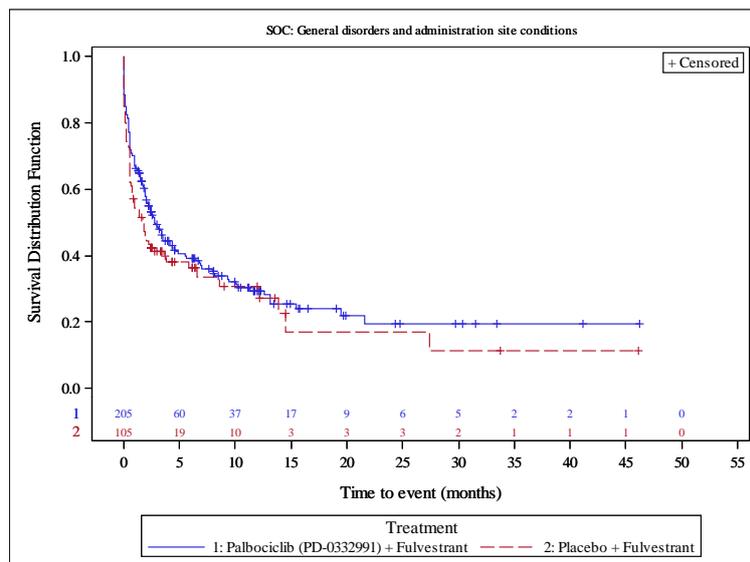
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

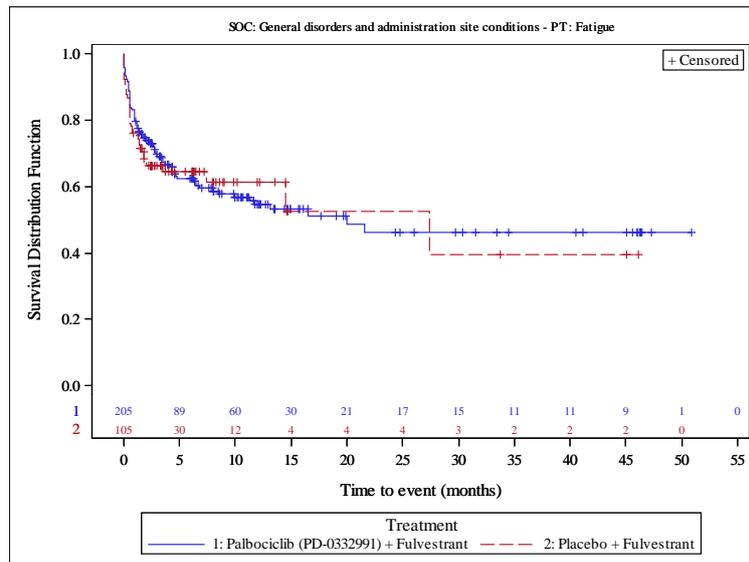
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.3.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Visceral Metastases (based on Randomization)
 Visceral Metastases (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

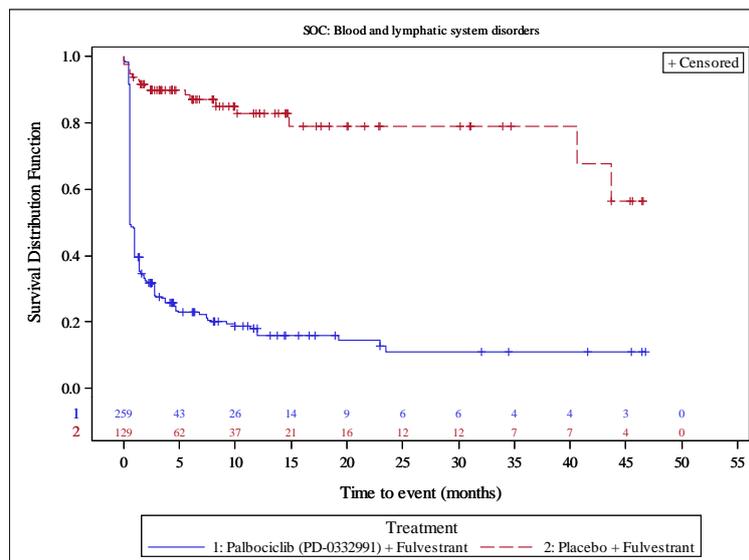
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.1.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Age
 Age: <65 years
 As Treated Population

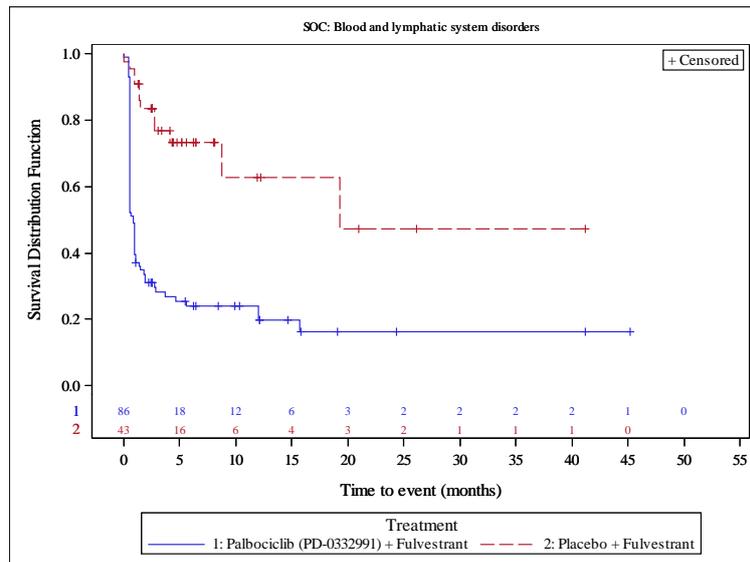
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.1.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Age
 Age: >=65 years
 As Treated Population

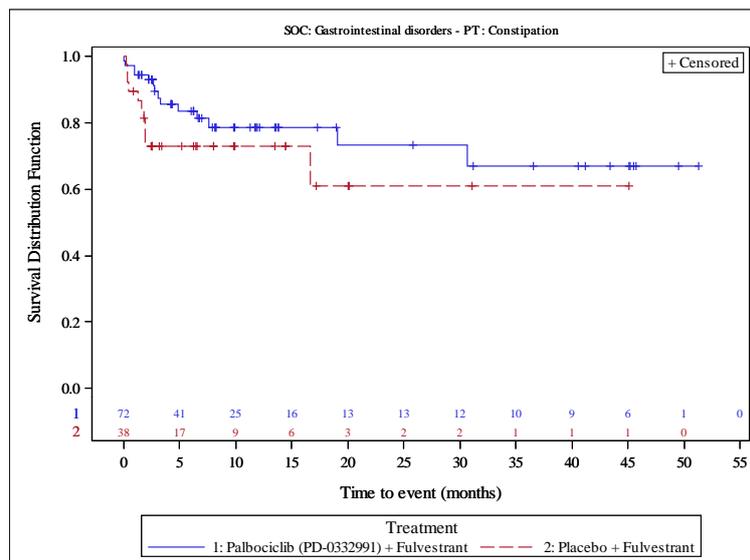
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.4.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence >= 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No
 As Treated Population

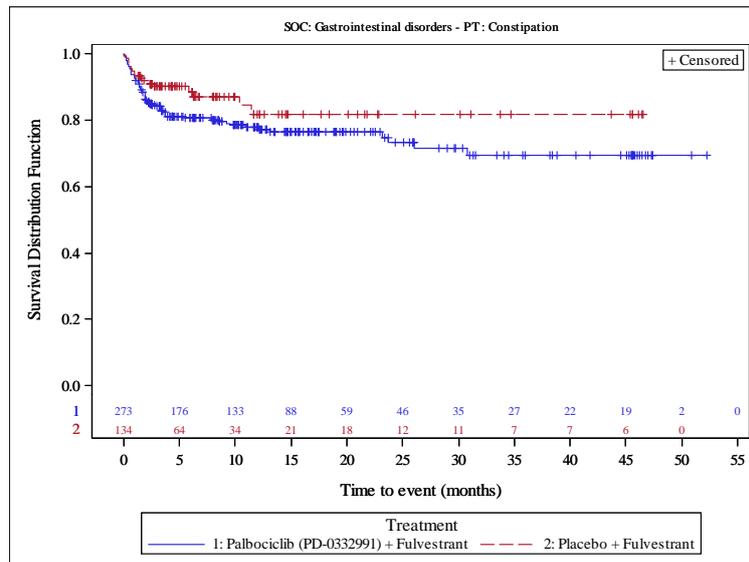
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.4.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

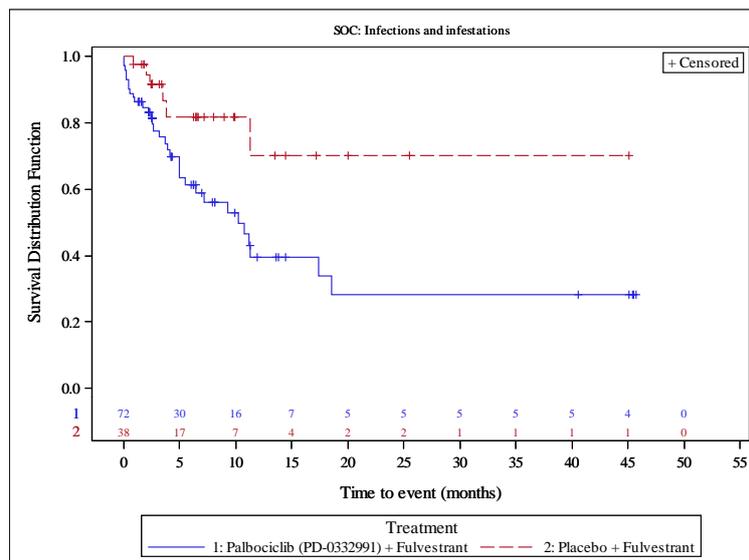
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.4.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): No
 As Treated Population

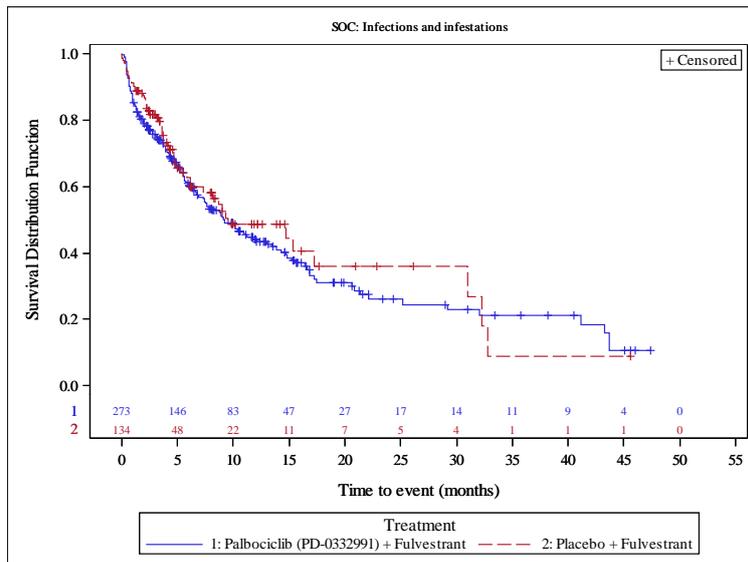
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.4.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization)
 Documented Sensitivity to Prior Hormonal Therapy (based on Randomization): Yes
 As Treated Population

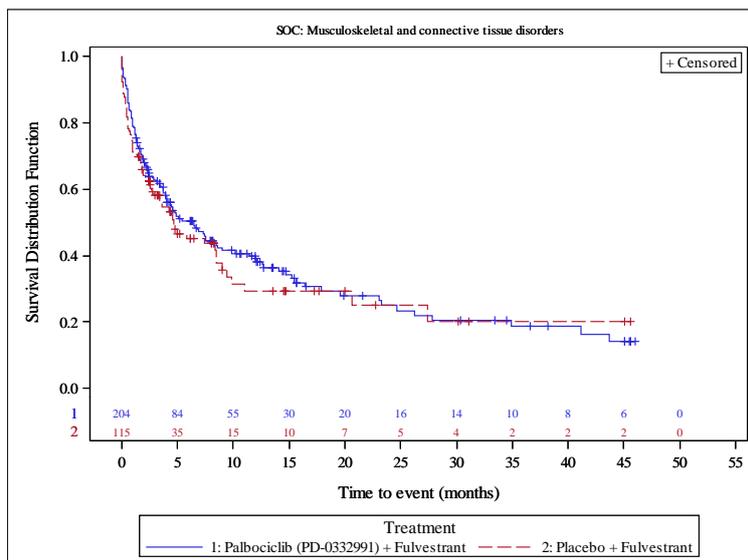
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.6.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 0
 As Treated Population

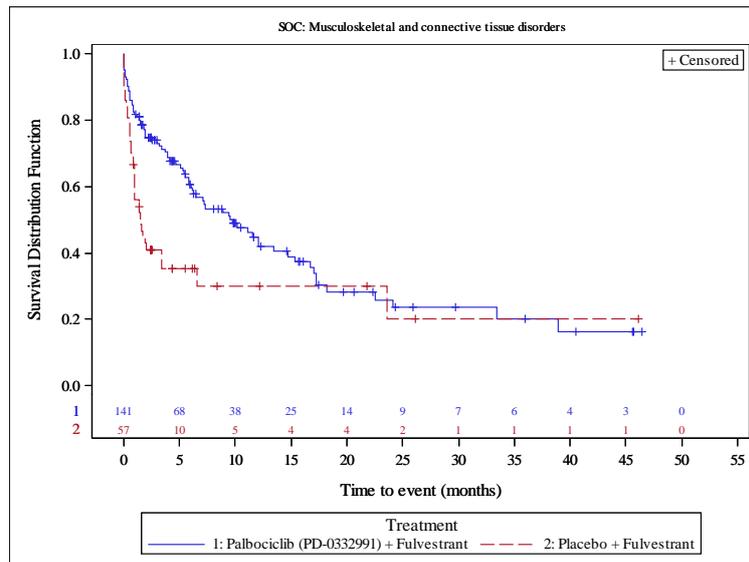
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.6.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by ECOG Performance Status
 ECOG Performance Status: 1
 As Treated Population

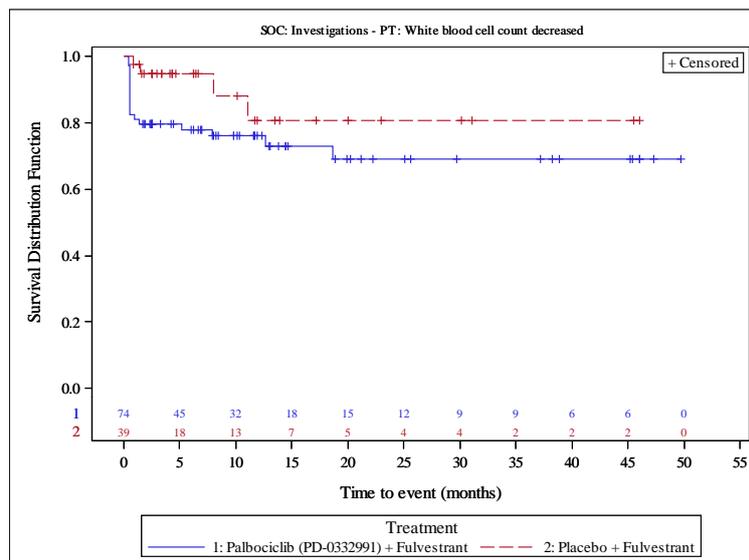
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.7.1
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: First line of therapy
 As Treated Population

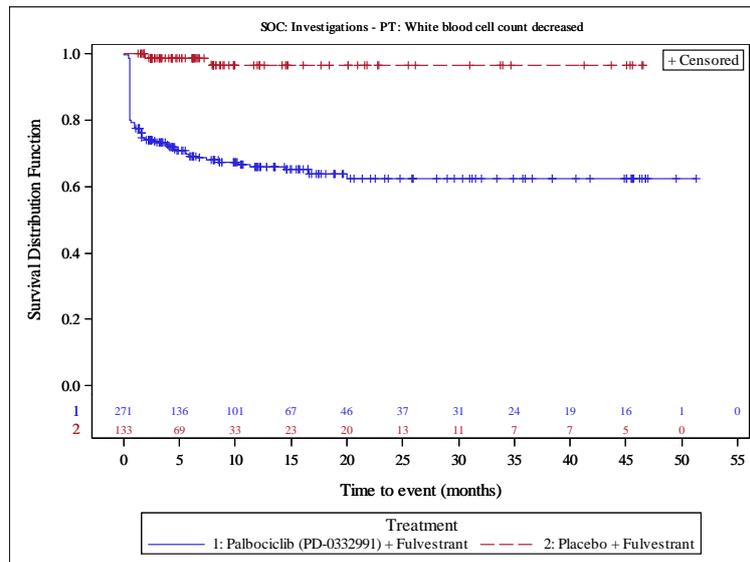
Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.

Figure 1023.P1.3003.1.7.2
 Palbociclib (PD-0332991) Protocol A5481023 - (Date of Data Cut-off: 13Apr2018)
 Population: All Patients
 Kaplan Meier Plot of Time to First Event for Adverse Events with Incidence \geq 20% by System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT)
 Subgroup analysis by Line of Therapy Metastatic Setting
 Line of Therapy Metastatic Setting: Later lines of therapy
 As Treated Population

Version: Final



Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events excluding events of progression of the underlying disease (Preferred Term: Breast cancer)
 Patients without event censored at Last Active Therapy Date - First Active Therapy Date + 28. It is shortened to death date if it occurred earlier.