

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Neratinib (Nerlynx®)*

Pierre Fabre Pharma GmbH

### **Modul 4 A**

*Erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen  
Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-  
überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem  
frühen Stadium, deren vorherige Trastuzumab-basierte  
adjuvante Therapie seit weniger als einem Jahr  
abgeschlossen ist*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                      | Seite     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                                                                       | <b>1</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>8</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>19</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>                                                                     | <b>23</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....                                                                     | 24        |
| 4.2 Methodik.....                                                                                                    | 33        |
| 4.2.1 Fragestellung.....                                                                                             | 33        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....                                           | 34        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....                                                                                   | 36        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                               | 36        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....                                                                      | 36        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....                                                                               | 37        |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....                                                                            | 38        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                                  | 38        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....                                                                         | 40        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 40        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                                      | 41        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                                           | 50        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....                                                                                   | 51        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                                       | 52        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....                                                                                    | 55        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 57        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 57        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 57        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                             | 57        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....                                                   | 58        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....                                                             | 60        |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 61        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 61        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....                                                                 | 61        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                 | 78        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                    | 80        |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....                                                                                       | 80        |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....                                                                               | 81        |
| 4.3.1.3.1.2 Rezidive – RCT.....                                                                                      | 84        |
| 4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur Folgetherapie – RCT.....                                                                    | 108       |
| 4.3.1.3.1.4 EQ-5D VAS – RCT.....                                                                                     | 117       |
| 4.3.1.3.1.5 FACT-B – RCT.....                                                                                        | 123       |

|             |                                                                                                                                                  |     |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.3.1.6 | Unerwünschte Ereignisse – RCT.....                                                                                                               | 138 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT.....                                                                                                                    | 227 |
| 4.3.1.3.2.1 | Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT.....                                                                                       | 237 |
| 4.3.1.3.2.2 | Subgruppenanalysen zum Endpunkt Rezidive – RCT .....                                                                                             | 237 |
| 4.3.1.3.2.3 | Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie – RCT .....                                                                           | 238 |
| 4.3.1.3.2.4 | Subgruppenanalysen zum Endpunkt EQ-5D VAS – RCT .....                                                                                            | 240 |
| 4.3.1.3.2.5 | Subgruppenanalysen zum Endpunkt FACT-B – RCT .....                                                                                               | 241 |
| 4.3.1.3.2.6 | Subgruppenanalysen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse – RCT .....                                                                              | 243 |
| 4.3.1.3.3   | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                                    | 288 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....                                                                                                                          | 295 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                                                       | 295 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                                                    | 295 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                                                                        | 295 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                                                      | 295 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                              | 296 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                          | 298 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                  | 298 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                           | 298 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                                                             | 299 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                 | 299 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                                                                  | 299 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                             | 300 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....                                                                                                                      | 301 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                                                              | 301 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                                                | 301 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                                                     | 301 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                                                    | 301 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                                                | 302 |
| 4.3.2.4     | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....                                                                                     | 302 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                                                                       | 303 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                 | 303 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....                                                          | 304 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                                    | 321 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                       | 322 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                                                                            | 322 |
| 4.5.2       | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....                                          | 322 |
| 4.5.3       | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 322 |
| 4.5.4       | Verwendung von Surrogatendpunkten .....                                                                                                          | 322 |

|                   |                                                                                                                                             |            |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.6               | Liste der eingeschlossenen Studien.....                                                                                                     | 323        |
| 4.7               | Referenzliste.....                                                                                                                          | 324        |
| <b>Anhang 4-A</b> | <b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                                                                          | <b>330</b> |
| <b>Anhang 4-B</b> | <b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>                                                                                    | <b>333</b> |
| <b>Anhang 4-C</b> | <b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> | <b>335</b> |
| <b>Anhang 4-D</b> | <b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern).....</b>                                        | <b>336</b> |
| <b>Anhang 4-E</b> | <b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                                  | <b>355</b> |
| <b>Anhang 4-F</b> | <b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>                                                                     | <b>373</b> |
| <b>Anhang 4-G</b> | <b>: Selektion unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse .....</b>                                                                  | <b>390</b> |
| <b>Anhang 4-H</b> | <b>: Ergänzende Analysen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse .....</b>                                                                     | <b>397</b> |
| <b>Anhang 4-I</b> | <b>: Weitere Subgruppenanalysen.....</b>                                                                                                    | <b>399</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                     | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                            | 35           |
| Tabelle 4-2: Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten (inkl. Tod) und absolute Häufigkeiten eines peripheren Rezidivs im adjuvanten und post-neoadjuvanten Setting .....                                                        | 44           |
| Tabelle 4-3: Berücksichtigte Subgruppenmerkmale .....                                                                                                                                                               | 53           |
| Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                    | 58           |
| Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                        | 58           |
| Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                            | 60           |
| Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                             | 61           |
| Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                         | 62           |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                    | 63           |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                               | 64           |
| Tabelle 4-11: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation).....                                                     | 67           |
| Tabelle 4-12: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                      | 68           |
| Tabelle 4-13: Zweck der durchgeführten Datenschnitte der Studie ExteNET und Darstellung im Dossier.....                                                                                                             | 71           |
| Tabelle 4-14: Auszug aus dem Visitenplan der Studie ExteNET .....                                                                                                                                                   | 73           |
| Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                  | 79           |
| Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                            | 80           |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....                                                                                                                                               | 81           |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                               | 82           |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Deskriptive Auswertung der Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)..... | 82           |

|                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Deskriptive Auswertung der Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, weitere Datenschnitte, primäre Analysepopulation) .....                                      | 83  |
| Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Rezidive .....                                                                                                                                                                                 | 84  |
| Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                | 86  |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                                                          | 87  |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, weitere Datenschnitte, primäre Analysepopulation) .....                                                                                     | 91  |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur Folgetherapie .....                                                                                                                                                               | 108 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                              | 109 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                                        | 110 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, weitere Datenschnitte, primäre Analysepopulation) .....                                                                   | 111 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (Ergänzende Analyse: Deskriptive Auswertung der Folgetherapien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, Datenschnitt 01.03.2017, primäre Analysepopulation) ..... | 113 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS .....                                                                                                                                                                                | 117 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                               | 118 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt, 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                                         | 119 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Ergänzende Analyse: Rücklaufquote) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                     | 120 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....               | 121 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts FACT-B .....                                                                                                                                                                                   | 123 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-B in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                  | 124 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für FACT-B (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                                             | 126 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für FACT-B (Ergänzende Analyse: Rücklaufquote) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                        | 131 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für FACT-B (Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation).....                                                                                                                                                                                                     | 132 |
| Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 138 |
| Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 139 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                                                                                                                                                                                      | 141 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                                                                                                                                                                             | 144 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....         | 150 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                 | 200 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) ..... | 202 |
| Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation).....                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 227 |
| Tabelle 4-48: p-Werte der durchgeführten Interaktionstests (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation).....                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 229 |
| Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                                                                                                                                                                                                                | 238 |
| Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                                                                                                                                                                                                                                    | 241 |
| Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten der unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                                                                                                                                                                            | 243 |
| Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                                                                                                                                                                  | 250 |

|                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                   | 253 |
| Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                   | 275 |
| Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                          | 277 |
| Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                                           | 295 |
| Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                                                                                      | 296 |
| Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                                                                               | 296 |
| Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                              | 297 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                                                                                                                       | 297 |
| Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                                                                                                                                        | 299 |
| Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                                                                               | 299 |
| Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                                                                   | 300 |
| Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....                                                                                                                                                                      | 302 |
| Tabelle 4-65: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Neratinib gegenüber beobachtendem Abwarten auf Ebene der Endpunktkategorien.....                                                                                                      | 307 |
| Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....                                                                                                                | 321 |
| Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ExteNET .....                                                                                                                                                                             | 355 |
| Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....                                                                                                                                   | 374 |
| Tabelle 4-69 (Anhang): Auflistung der unter den einzelnen UE von besonderem Interesse betrachteten PT in der Studie ExteNET .....                                                                                                                       | 391 |
| Tabelle 4-70 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Ergänzende Analyse: Weitere Auswertungen zu Diarrhoe-Ereignissen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)..... | 397 |



**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                   | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 4-1: Jährliche Hazards und zeitabhängige Hazard Ratios für ein Rezidiv in HER2-positiven Patienten nach HR-Status.....                                                                  | 45           |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM Neratinib .....                                              | 59           |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für Rezidive aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation).....                                           | 100          |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für iDFS aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation).....                                               | 100          |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für DDFS aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation).....                                               | 101          |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für duktales in-situ Karzinom aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) ..                            | 101          |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....         | 102          |
| Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für invasives kontralaterales Mammakarzinom aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....           | 102          |
| Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für lokales/regionäres invasives Rezidiv aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....              | 103          |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für Fernmetastasen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                                   | 103          |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Rezidive (inkl. potenzieller Sekundär-Neoplasien) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)..... | 104          |
| Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für iDFS (inkl. potenzieller Sekundär-Neoplasien) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation).....     | 104          |
| Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für DDFS (inkl. potenzieller Sekundär-Neoplasien) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation).....     | 105          |
| Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für potenzielle Sekundär-Neoplasien aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                  | 105          |
| Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) ..                          | 113          |
| Abbildung 4-16: Deskriptiver Verlauf für EQ-5D VAS (MW [±SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) ..                               | 122          |

|                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-17: Deskriptiver Verlauf für FACT-G Gesamtscore (MW [±SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                | 134 |
| Abbildung 4-18: Deskriptiver Verlauf für BCS (MW [±SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                               | 134 |
| Abbildung 4-19: Deskriptiver Verlauf für FACT-B Gesamtscore (MW [±SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                | 135 |
| Abbildung 4-20: Deskriptiver Verlauf für TOI-PFB (MW [±SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) ..                              | 135 |
| Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                            | 142 |
| Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                    | 142 |
| Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                             | 143 |
| Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                          | 143 |
| Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                           | 146 |
| Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für dermatologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                             | 146 |
| Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für hepatologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                              | 147 |
| Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für kardiologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                              | 147 |
| Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                              | 148 |
| Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für Torsade de Pointes/QT-Verlängerung aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                    | 148 |
| Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für nephrologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                              | 149 |
| Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für pulmonale Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                   | 149 |
| Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)..... | 173 |
| Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                 | 174 |
| Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Übelkeit aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                 | 174 |

|                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Erbrechen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                     | 175 |
| Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                                | 175 |
| Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen Oberbauch aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                          | 176 |
| Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dyspepsie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                     | 176 |
| Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                     | 177 |
| Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Bauch aufgetrieben aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                              | 177 |
| Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Stomatitis aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                    | 178 |
| Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Mundtrockenheit aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                                 | 178 |
| Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hämorrhoiden aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, „Safety-Population).....                                                 | 179 |
| Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Blutstuhl aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                     | 179 |
| Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)..... | 180 |
| Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Fatigue aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                       | 180 |
| Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schleimhautentzündung aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                        | 181 |
| Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Unwohlsein aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                    | 181 |
| Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....          | 182 |
| Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hautausschlag aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                 | 182 |
| Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT trockene Haut aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                 | 183 |
| Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Nagelerkrankung aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                                 | 183 |
| Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hautfissuren aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                  | 184 |

|                                                                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dermatitis akneiform aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                          | 184 |
| Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Onychoklasie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                  | 185 |
| Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                               | 185 |
| Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Geschmacksstörungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                           | 186 |
| Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen am Verabreichungsort aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) ..... | 186 |
| Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                                | 187 |
| Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Paronychie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                    | 187 |
| Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Zystitis aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                      | 188 |
| Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Zellulitis aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                    | 188 |
| Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Muskelspasmen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                 | 189 |
| Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Arthralgie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                    | 189 |
| Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                                  | 190 |
| Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Alanin-Amino-Transferase erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                               | 190 |
| Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Aspartat-Amino-Transferase erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                             | 191 |
| Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Gewicht erniedrigt aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                               | 191 |
| Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                         | 192 |
| Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Gewicht erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                | 192 |

|                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                      | 193 |
| Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Appetit vermindert aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                            | 193 |
| Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dehydratation aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                               | 194 |
| Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)..... | 194 |
| Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Epistaxis aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                   | 195 |
| Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                               | 195 |
| Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                            | 196 |
| Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hitzewallung aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                | 196 |
| Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Lymphödem aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                   | 197 |
| Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....               | 197 |
| Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Anämie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                      | 198 |
| Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Thrombozytopenie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                              | 198 |
| Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                       | 199 |
| Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dysurie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                     | 199 |
| Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                   | 201 |
| Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....            | 206 |
| Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                              | 207 |

|                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Erbrechen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                                       | 207 |
| Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                             | 208 |
| Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Übelkeit aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)...                                                        | 208 |
| Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                              | 209 |
| Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Alanin-Amino-Transferase erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                               | 209 |
| Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)..... | 210 |
| Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Fatigue aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                       | 210 |
| Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                               | 211 |
| Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                        | 211 |
| Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....     | 212 |
| Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Folgetherapie – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                   | 239 |
| Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Folgetherapie – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation) .....                  | 239 |
| Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe Region Nordamerika – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                       | 245 |
| Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe Region West- und Osteuropa – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                               | 245 |
| Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe Region Rest der Welt – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                     | 246 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe T-Stadium T1 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                                    | 246 |
| Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe T-Stadium T2 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                                    | 247 |
| Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe T-Stadium $\geq T3$ – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                             | 247 |
| Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)..... | 248 |
| Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....   | 248 |
| Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                            | 249 |
| Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung $\geq 1$ Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                      | 249 |
| Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für gastrointestinale Ereignisse – Subgruppe T-Stadium T1 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                    | 251 |
| Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für gastrointestinale Ereignisse – Subgruppe T-Stadium T2 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                    | 251 |
| Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für gastrointestinale Ereignisse – Subgruppe T-Stadium $\geq T3$ – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                             | 252 |
| Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe T-Stadium T1 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                          | 258 |
| Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe T-Stadium T2 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                          | 258 |
| Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe T-Stadium $\geq T3$ – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                   | 259 |
| Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Erbrechen – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der                                                                                                    |     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                                                                                                                | 259 |
| Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Erbrechen – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)..... | 260 |
| Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen Oberbauch – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                      | 260 |
| Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen Oberbauch – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                      | 261 |
| Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz – Subgruppe Menopausenstatus prämenopausal – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                 | 261 |
| Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz – Subgruppe Menopausenstatus postmenopausal – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                | 262 |
| Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                           | 262 |
| Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung ≥1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                           | 263 |
| Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Bauch aufgetrieben – Subgruppe Nodal-Status 0 positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                    | 263 |
| Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Bauch aufgetrieben – Subgruppe Nodal-Status 1-3 positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                  | 264 |
| Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Bauch aufgetrieben – Subgruppe Nodal-Status ≥4 positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                   | 264 |
| Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Mundtrockenheit – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                    | 265 |
| Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Mundtrockenheit – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung ≥1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                    | 265 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schleimhautentzündung – Subgruppe Nodal-Status 0 positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                    | 266 |
| Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schleimhautentzündung – Subgruppe Nodal-Status 1-3 positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                  | 266 |
| Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schleimhautentzündung – Subgruppe Nodal-Status $\geq 4$ positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                             | 267 |
| Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Unwohlsein – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)..... | 267 |
| Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Unwohlsein – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....   | 268 |
| Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Muskelspasmen – Subgruppe vorangegangene Radiotherapie ja – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                | 268 |
| Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Muskelspasmen – Subgruppe vorangegangene Radiotherapie nein – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                              | 269 |
| Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Appetit vermindert – Subgruppe Menopausenstatus prämenopausal – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                            | 269 |
| Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Appetit vermindert – Subgruppe Menopausenstatus postmenopausal – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                           | 270 |
| Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Alter $< 65$ Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                       | 270 |
| Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Alter $\geq 65$ Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                    | 271 |
| Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Region Nordamerika – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                       | 271 |
| Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Region West- und Osteuropa – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                                                | 272 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Region Rest der Welt – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                                | 272 |
| Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....   | 273 |
| Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....     | 273 |
| Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Lymphödem – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....             | 274 |
| Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Lymphödem – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....               | 274 |
| Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe vorangegangene Radiotherapie ja – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                               | 276 |
| Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe vorangegangene Radiotherapie nein – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population).....                                              | 276 |
| Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) ..... | 279 |
| Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung ≥1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) ..... | 279 |
| Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                 | 280 |
| Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung ≥1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                 | 280 |
| Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Erbrechen – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr –                                                                                                                                 |     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) .....                                                                                                                                                                    | 281 |
| Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Erbrechen – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung $\geq 1$ Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population) ..... | 281 |
| Abbildung 4-156: Patientenfluss in der Studie ExteNET .....                                                                                                                                                                                                         | 372 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                              |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| aCSR             | Addendum to clinical study report<br>(Addendum zum klinischen Studienbericht) |
| AGO              | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.                            |
| ALP              | Alkalische Phosphatase                                                        |
| ALT              | Alanin-Amino-Transferase                                                      |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                       |
| ANCOVA           | Kovarianz-Analyse                                                             |
| AST              | Aspartat-Amino-Transferase                                                    |
| BCS              | Breast cancer-specific subscale<br>(Mammakarzinom-spezifische Subskala)       |
| BMI              | Body Mass Index                                                               |
| CCTR             | Cochrane Central Register of Controlled Trials                                |
| CISH             | Chromogene in situ Hybridisierung                                             |
| CMF              | Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil                               |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                                    |
| CSR              | Clinical study report<br>(Klinischer Studienbericht)                          |
| CT               | Computertomographie                                                           |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                |
| DCIS             | Duktales in-situ Karzinom                                                     |
| DDFS             | Distant disease free survival<br>(Fernmetastasen-freies Überleben)            |
| DFS              | Disease free survival<br>(Krankheitsfreies Überleben)                         |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                             |
| ECOG-PS          | Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status                        |
| EG               | Europäische Gemeinschaft                                                      |
| EMA              | European Medicines Agency                                                     |
| EMBASE           | Excerpta Medica Database                                                      |
| EQ-5D            | European Quality of Life 5 Dimensions                                         |
| ER               | Estrogen receptor<br>(Östrogenrezeptor)                                       |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                        |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| EU-CTR           | European Union Clinical Trials Register                                                 |
| EWB              | Emotional well-being<br>(Emotionales Wohlbefinden)                                      |
| FACT-B           | Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer                               |
| FACT-G           | Functional Assessment of Cancer Therapy – General                                       |
| FDA              | Food and Drug Administration                                                            |
| FISH             | Fluoreszenz in-situ Hybridisierung                                                      |
| FWB              | Functional well-being<br>(Funktionales Wohlbefinden)                                    |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                             |
| HCG              | Humanes Choriogonadotropin                                                              |
| HER              | Human epidermal growth factor receptor<br>(Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) |
| HR               | Hazard Ratio                                                                            |
| HR-positiv       | Hormonrezeptor-positiv                                                                  |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform                                         |
| iDFS             | Invasive disease free survival<br>(Überleben frei von invasiver Erkrankung)             |
| IDMC             | Independent data monitoring committee                                                   |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                        |
| ITT              | Intention-to-treat                                                                      |
| IWRS             | Interactive Web Response System                                                         |
| KI               | Konfidenzintervall                                                                      |
| LS               | Least Square                                                                            |
| LVEF             | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion                                                     |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                            |
| MEDLINE          | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online                                 |
| MMRM             | Mixed model for repeated measures                                                       |
| MRT              | Magnetresonanztomographie                                                               |
| MTC              | Mixed treatment comparison                                                              |
| MUGA             | Multigated acquisition<br>(Mehrstufige Akquisition)                                     |
| MW               | Mittelwert                                                                              |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                     |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| n.b.             | Nicht berichtet                                                      |
| NCI              | National Cancer Institute                                            |
| NE               | Non evaluable<br>(Nicht berechenbar)                                 |
| OR               | Odds ratio                                                           |
| OS               | Overall survival<br>(Gesamtüberleben)                                |
| pCR              | Pathological complete remission<br>(Pathologische Komplettremission) |
| PgR              | Progesteronrezeptor                                                  |
| PK               | Pharmakokinetik                                                      |
| p.o.             | Per os/oral                                                          |
| PT               | Preferred term<br>(Bevorzugter Begriff)                              |
| PWB              | Physical well-being<br>(Körperliches Wohlbefinden)                   |
| RCT              | Randomized controlled trial<br>(Randomisierte kontrollierte Studie)  |
| RD               | Risikodifferenz                                                      |
| RR               | Relatives Risiko                                                     |
| SAP              | Statistischer Analysenplan                                           |
| SD               | Standard deviation<br>(Standardabweichung)                           |
| SE               | Standard error<br>(Standardfehler)                                   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                     |
| SISH             | Silber in-situ Hybridisierung                                        |
| SMQ              | Standardized MedDRA Query                                            |
| SOC              | System organ class<br>(Systemorganklasse)                            |
| STE              | Surrogate threshold effects                                          |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                               |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                           |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SWB              | Social/family well-being<br>(Soziales und familiäres Wohlbefinden)                                                                                         |
| TNM              | Tumor-Nodus-Metastasis                                                                                                                                     |
| TOI-ESB          | Trial Outcome Index – Emotional, Social and Breast-cancer specific<br>(Emotionaler/sozialer und familiärer/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index) |
| TOI-PFB          | Trial Outcome Index – Physical, Functional and Breast-cancer specific<br>(Körperlicher/funktionaler/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index)        |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design                                                                                            |
| TTDR             | Time to distant recurrence<br>(Zeit bis zum Fernrezidiv)                                                                                                   |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis                                                                                                                                     |
| ULN              | Upper limit of normal<br>(Obere Grenze des Normbereichs)                                                                                                   |
| VAS              | Visuelle Analogskala                                                                                                                                       |
| WHO              | 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 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- 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 Untersuchung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib, angewendet zur erweiterten adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem (HR-positivem), HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) beobachtendes Abwarten.

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom in einem frühen Stadium, deren Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie vor weniger als einem Jahr abgeschlossen wurde.

Die zu untersuchende Intervention ist Neratinib, verabreicht gemäß der aktuell gültigen Fachinformation. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-163) vom 12.09.2019 die zVT beobachtendes Abwarten fest und bestätigte, dass der Einsatz von Placebo im Kontrollarm bei leitlinienkonformer Operationalisierung eine geeignete Umsetzung der zVT sein kann.

##### **Datenquellen**

Es erfolgte eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) über die Plattform Ovid in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) unter Anwendung einer individuellen, sequenziellen Suchstrategie für jede der genannten Datenbanken.

Des Weiteren erfolgte eine Studienregistersuche für das zbAM in den Registern ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP: [apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)), dem EU Clinical Trials Register (EU-CTR: [www.clinicaltrialregister.eu](http://www.clinicaltrialregister.eu)) sowie der Datenbank Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)). Auch für jedes Studienregister wurde eine individuelle Suchstrategie entwickelt und nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht.

Des Weiteren wurden alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurden, auf ihre Eignung zur Beantwortung der Fragestellung geprüft.

Datenquellen für die vorliegende Bewertung sind Ergebnisse aus Studienberichten und aus post-hoc durchgeführten Analysen.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Zur Identifikation gemäß der Fragestellung nutzenbewertungsrelevanter Evidenz wurde die Selektion von Publikationen und Studien anhand prädefinierter Ein- und Ausschlusskriterien

durchgeführt. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (Randomized controlled trial, RCT), die Neratinib in der extendierten Adjuvanz im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT bei erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium untersuchen.

Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Evidenz wurde mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Anhand der Vorgaben in Anhang 4-F wurde das Verzerrungspotenzial der Studie sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene zur Bewertung der Aussagekraft untersucht.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Anhand der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die zulassungsbegründende, randomisierte Phase-III-Studie ExteNET als für die Nutzenbewertung relevante Evidenz zum zbAM Neratinib identifiziert. Die Studie ExteNET ist eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Neratinib vs. Placebo bei Patientinnen mit frühem HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom nach adjuvanter Therapie mit Trastuzumab. Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde die Teilpopulation der HR-positiven Patientinnen der Studie betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Neratinib gegenüber der zVT zusammenfassend beschrieben. Die primär für die Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt für die primäre Analyse vom 07.07.2014. Für alle Wirksamkeitsendpunkte werden außerdem Ergebnisse der Datenschnitte vom 15.04.2016 und 01.03.2017 präsentiert. Für alle patientenberichteten sowie Verträglichkeits-Endpunkte liegen ausschließlich Ergebnisse zum primären Datenschnitt vom 07.07.2014 vor. Eine Erhebung über diesen Zeitraum hinaus war laut Studienprotokoll nicht vorgesehen.

### ***Mortalität: Gesamtüberleben***

Die finale Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist gemäß Studienprotokoll nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant, eine Interimsanalyse wird ggf. durchgeführt, nachdem ca. 124 Todesfälle beobachtet wurden. Da diese Ereigniszahlen bislang nicht erreicht wurden, erfolgt im Rahmen des Dossiers lediglich eine deskriptive Auswertung der bislang beobachteten Todesfälle unter Angabe der Todesursache.

Bis zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts (01.03.2017) wurden im Neratinib-Arm 27 Todesfälle (3,3%) und im Placebo-Arm 33 Todesfälle (4,0%) beobachtet. Es ergibt sich somit ein numerischer Unterschied in der Häufigkeit der Todesfälle zugunsten von Neratinib.

Da zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund der Vorgaben im Protokoll keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt werden können, kann ein Zusatznutzen gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten

– in der Studie als Placebo-Behandlung umgesetzt – für die Endpunktkategorie Mortalität derzeit noch **nicht belegt** werden.

## **Morbidität**

### *Rezidive*

Der kombinierte Endpunkt Rezidive untersucht das krankheitsfreie Überleben und kennzeichnet das Versagen des eingesetzten kurativen Therapieansatzes. In der vorliegenden Indikation bedeutet dieses Versagen in den überwiegenden Fällen das Fortschreiten der Erkrankung in die metastasierte und somit nicht mehr heilbare Situation (siehe Abschnitt 4.2.5.2 und dort insbesondere Tabelle 4-2).

Für die Therapie mit Neratinib zeigt sich gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29; 0,69];  $p=0,0002$ ), was einer Risikoreduktion für das Auftreten eines Rezidivs oder des Todes um 55% entspricht. Dieses Ergebnis wird durch die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt und zeigt sich auch in den Analysen auf Basis der späteren Datenschnitte. Darüber hinaus zeigen sowohl die im Endpunkt enthaltenen Einzelkomponenten Fernmetastasen und lokales/regionäres invasives Rezidiv statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Neratinib als auch die explorative Auswertung unter Berücksichtigung von Ereignissen, die potenziell als Sekundär-Neoplasien zu betrachten sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und dort insbesondere Tabelle 4-23). In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass die extendierte adjuvante Therapie mit Neratinib gegenüber der zVT das Risiko für Fernmetastasen um 48% (HR [95%-KI]: 0,52 [0,31; 0,85];  $p=0,0097$ ) und das Risiko für ein lokales/regionales invasives Rezidiv um 77% (HR [95%-KI]: 0,23 [0,05; 0,71];  $p=0,0120$ ) reduziert.

Die geschilderte Reduktion des Rezidiv-Risikos ist in hohem Maße patientenrelevant. Neben den für Betroffene belastenden emotionalen Aspekten eines Rezidivs des Mammakarzinoms, geht ein Rezidiv einher mit zusätzlichen ambulanten Visiten und ggf. stationären Krankenhausaufenthalten. Die Behandlung des Rezidivs richtet sich nach der vorliegenden Form, dem Stadium der Erkrankung und den Tumoreigenschaften. Bei einem lokalen Rezidiv wird für gewöhnlich versucht, das Tumorgewebe zunächst operativ zu entfernen (sofern Größe und Lage des Tumors dies zulassen). Im Anschluss werden Chemo-, Strahlen-, Antihormon- bzw. Antikörpertherapie wie bei der Ersterkrankung in Erwägung gezogen und aufeinander abgestimmt. Die Behandlung eines Lokalrezidivs folgt einem kurativen Ansatz. Sehr viel häufiger tritt ein Rezidiv in der vorliegenden Indikation jedoch als peripheres Rezidiv mit Fernmetastasierung auf (siehe Abschnitt 4.2.5.2 und dort insbesondere Tabelle 4-2). Eine Fernmetastasierung bedeutet eine palliative, d. h. nicht mehr mit dem Ziel einer Heilung angebbare, Situation. Dies bedeutet für die Patienten eine kontinuierlich medikamentöse (inkl. chemotherapeutische) Behandlung sowie ggf. palliative Operationen und Strahlentherapien. Auch hier wird die genaue Therapieplanung auf Lage und Ausbreitung des Tumorgewebes ausgerichtet. In der Regel sind häufige und längere Krankenhausaufenthalte erforderlich. Zudem sind die Patienten häufig in ihrer Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität eingeschränkt und versterben schlussendlich an ihrer Erkrankung. Entsprechend wird der Endpunkt Rezidive in

Nutzenbewertungen zu anderen onkologischen Indikationen vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als schwer/schwerwiegend eingestuft.

#### *Zeit bis zur Folgetherapie*

Die Zeit bis zur Folgetherapie untersucht die Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Anti-Tumorbehandlung oder dem Tod. Für die Therapie mit Neratinib zeigt sich auf Basis der Studie ExteNET ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83];  $p=0,0059$ ). Dieser Vorteil für Neratinib entspricht einer Risikoreduktion um 47% eine Folgetherapie aufgrund des Auftretens eines Rezidivs einleiten zu müssen und wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Eine Folgetherapie bedeutet – wie zuvor geschildert – für die Patientinnen eine hohe psychische und physische Belastung durch das Wissen um ein aufgetretenes Rezidiv und dem damit notwendigen Einsatz weiterer Therapiemaßnahmen zur Behandlung dieses Rezidivs, die mit jeder weiteren Therapielinie limitierter werden. Als nachfolgende Therapien sind häufig Chemotherapien angezeigt. So erhielten in der Studie ExteNET bis zum letzten verfügbaren Datenschnitt (01.03.2017) insgesamt 15,7% der Patientinnen im Neratinib-Arm und 20,5% der Patientinnen im Placebo-Arm eine Folgetherapie (siehe Tabelle 4-29). Dabei kamen neben antihormonellen (Neratinib vs. Placebo: 11,4% vs. 11,7%) und zielgerichteten Therapien (5,5% vs. 9,4%) häufig auch Chemotherapien (5,3% vs. 9,1%) zum Einsatz, die mit entsprechenden Nebenwirkungen, wie Alopezie, Neurotoxizität, Hand-Fuß-Syndrom, Neutropenie, Kardiotoxizität und Myelosuppression verbunden sind.

#### *Gesundheitszustand: EQ-5D VAS*

Die Beurteilung des Gesundheitszustandes erfolgt durch die Patientinnen selbst und stellt damit einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Über die Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt sich für die European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS) in beiden Studienarmen ein vergleichbares Bild und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Neratinib-Therapie und Placebo (LS-Mean [95%-KI]: -0,73 [-1,82; 0,36];  $p=0,1906$ ). Zu berücksichtigen ist, dass die Ergebnisse aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht für alle Patientinnen auf dem gesamten ursprünglich geplanten Erhebungszeitraum (1 Jahr oder bis zum vorzeitigen Abbruch) basieren und somit nur eingeschränkt interpretierbar sind.

#### *Fazit*

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Neratinib gegenüber der zVT, der auf einer langfristigen Vermeidung von Rezidiven und der bedeutenden Verhinderung schwerwiegender Folgekomplikationen basiert.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-B*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der untersuchten Patientinnen wurde mittels des indikationsspezifischen Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer (FACT-B) abgebildet, welcher sich aus dem generischen Grundmodul Functional Assessment

of Cancer Therapy – General (FACT-G) und einer weiteren indikationsspezifischen Subskala zusammensetzt. In der Studie ExteNET zeigen sich in den nutzenbewertungsrelevanten Skalen des FACT-B sowohl für Neratinib als auch für die zVT Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Vorteil für die Therapie mit Neratinib gegenüber Placebo zeigt sich für die Mammakarzinom-spezifische Subskala (Breast cancer-specific subscale, BCS), wohingegen Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib beim FACT-G Gesamtscore und beim körperlichen/funktionalen/Mammakarzinom-spezifischen Trial Outcome Index (Trial Outcome Index – Physical, Functional and Breast-cancer specific, TOI-PFB) auftraten. Diese Ergebnisse waren dabei zwar statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant.

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht für alle Patientinnen auf dem gesamten ursprünglich geplanten Erhebungszeitraum (1 Jahr oder bis zum vorzeitigen Abbruch) basieren und somit nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Neratinib gegenüber der zVT somit **nicht belegt**.

#### ***Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse***

Zur Beurteilung der Verträglichkeit, wurden sämtliche unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst, die während der Behandlungsphase und bis 28 Tage nach Einnahme der letzten Dosis auftraten oder sich verschlechterten. Um den Behandlungsunterschied abzubilden, wird jeweils die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses analysiert und – soweit berechenbar – das HR als Effektschätzer herangezogen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib erfolgt gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten, welches in der hier vorliegenden Studie ExteNET als Placebo operationalisiert wurde. Bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Neratinib ist zu beachten, dass hier die Verträglichkeit eines aktiven, hoch-wirksamen onkologischen Wirkstoffes mit einer Placebo-Behandlung verglichen wird. Eine Placebo-Behandlung enthält keinen aktiven Wirkstoff und somit sind auch keine Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen zu erwarten. Das Abwägen von etwaigen Nachteilen gegenüber Placebo in der Verträglichkeit mit den Vorteilen gegenüber Placebo in der Wirksamkeit – operationalisiert durch die Vermeidung des Wiederauftretens bzw. Fortschreitens der onkologischen und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung – ist entsprechend von ganz besonderer Bedeutung.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib zeigen sich für die Gesamtraten der UE (HR [95%-KI]: 2,82 [2,52; 3,15];  $p < 0,0001$ ), der schweren UE (HR [95%-KI]: 5,57 [4,50; 6,94];  $p < 0,0001$ ), sowie der zum Therapieabbruch führenden UE (HR [95%-KI]: 7,15 [5,12; 10,29];  $p < 0,0001$ ). Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigte sich zwar in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib, da dieser Unterschied jedoch in der Inzidenzanalyse nicht bestätigt wurde und außerdem geringfügig ist, ist hier nicht von einem

geringeren Nutzen auszugehen (HR [95%-KI]: 1,49 [1,01; 2,21];  $p=0,0411$ , RR [95%-KI]: 1,19 [0,82; 1,74];  $p=0,3568$ ).

Die Auswertungen der UE von besonderem Interesse zeigen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib hinsichtlich gastrointestinaler Ereignisse (HR [95%-KI]: 7,55 [6,53; 8,74];  $p<0,0001$ ), dermatologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,07 [1,72; 2,52];  $p<0,0001$ ), hepatologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,46 [1,75; 3,51];  $p<0,0001$ ), hämatologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,67 [1,66; 4,40];  $p<0,0001$ ) sowie nephrologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,14 [1,64; 12,62];  $p=0,0025$ ). Keine Behandlungsunterschiede im Vergleich zu Placebo wurden hinsichtlich kardiologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,93 [0,70; 1,24];  $p=0,6130$ ), Torsade de Pointes/QT-Verlängerung (HR [95%-KI]: 0,85 [0,58; 1,26];  $p=0,4273$ ) sowie pulmonaler Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,08 [0,52; 82,54];  $p=0,1863$ ) beobachtet.

Einzelne UE, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Neratinib zeigten, betrafen die Systemorganklasse (System organ class, SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z. B. Fatigue, Schleimhautentzündung), die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (z. B. Hautausschlag, Nagelerkrankung, Hautfissuren), die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z. B. Harnwegsinfektion, Paronychie), die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Appetit vermindert und Dehydratation), die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Anämie), sowie die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Dysurie).

UE mit schwerer Ausprägung, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Neratinib zeigten, betrafen die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz und Übelkeit), die SOC Untersuchungen (Alanin-Aminotransferase erhöht) sowie die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Fatigue).

Bezüglich SUE zeigte sich lediglich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied in der Ereigniszeitanalyse zuungunsten von Neratinib.

Gastrointestinale Komplikationen wie Diarrhoe sind häufige Begleiterscheinungen bei onkologischen Erkrankungen. Sie können durch verschiedene Infektionen hervorgerufen werden, oder mit einer Systemtherapie assoziiert sein. Für die Behandlung der nicht-infektiösen Diarrhoe steht eine Auswahl an allgemeinen und spezifischen Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie zur Verfügung und lässt sich im Allgemeinen gut behandeln. Die Therapie der Wahl stellt dabei v. a. die orale Gabe von Loperamid dar. Darüber hinaus ist bei stärkeren Formen des Durchfalls der Ausgleich des Wasser- und Elektrolytverlustes durch Rehydratationslösungen von großer Wichtigkeit, die bei weniger schweren Verläufen aber auch durch Saftlösungen ersetzt werden können. Die Diarrhoe ist ein für das Sicherheitsprofil von Neratinib bekanntes UE, was daher frühzeitig erkannt und therapiert werden kann. Entsprechende Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie der Diarrhoe sowie entsprechend

Materialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten sind Teil des Risikomanagement-Plans von Neratinib.

Wie in der Studie ExteNET gezeigt, folgt die Diarrhoe unter Neratinib einem bestimmten Muster (siehe Anhang 4-H und dort insbesondere Tabelle 4-70). So tritt dieses Ereignis relativ schnell nach Start der Therapie auf (mediane Zeit bis zum Auftreten unter Berücksichtigung aller Schweregrade: 2 Tage). Der Median für die Dauer einer einzelnen Diarrhoe-Episode jeglichen Schweregrades liegt bei 4 Tagen. Schwere Diarrhoe (dabei handelt es sich fast ausschließlich um Grad 3) trat meistens innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Neratinib-Therapie auf; danach nahm die Häufigkeit markant ab. Der Median für die kumulierte Dauer der Diarrhoe Grad 3 lag bei 5 Tagen. Schwerwiegende Diarrhoe trat nur selten auf (1,5%). Dies spricht dafür, dass die meisten Fälle keinen komplizierten Verlauf aufweisen. Darüber hinaus wurden unter Neratinib weder kumulative noch irreversible Toxizitäten beobachtet. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass eine Neratinib-assoziierte Diarrhoe einem bestimmten Muster folgt und in ihrem Verlauf vorhersehbar ist; sie ist in der Regel von kurzer Dauer, tritt innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf und ist nicht mit Komplikationen oder langfristigen Folgen verbunden.

Bei der Interpretation ist zudem zu beachten, dass in der Studie ExteNET keine systematische anti-diarrhoische Prophylaxe vorgeschrieben war. Antidiarrhoika wurden somit i.d.R. erst verabreicht, nachdem die Diarrhoe bereits aufgetreten war<sup>1</sup>. Um das Diarrhoe-Risiko zu verringern, werden Patienten, die Neratinib gemäß Fachinformation erhalten, angewiesen, eine prophylaktische Antidiarrhoika-Therapie zusammen mit der ersten Neratinib-Dosis zu beginnen und diese während der ersten 1–2 Monate der Behandlung konsequent und regelmäßig einzunehmen.

Zwischenergebnisse der Phase-II-CONTROL-Studie – einer klinischen Prüfung bei Patientinnen mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom und Anwendung der extendierten Adjuvanz mit Neratinib unter Nutzung verschiedener Diarrhoe-Prophylaxe-Konzepte – haben gezeigt, dass die prophylaktische Gabe von Loperamid das Auftreten von Durchfall reduziert. So trat in der CONTROL-Studie bei 20% der Patienten mit Loperamid-Prophylaxe kein Durchfall auf gegenüber 5% in der Studie ExteNET; Durchfall mit Schweregrad 2 oder 3 trat bei 55% der Patienten auf gegenüber 72% in der Studie ExteNET. Zwischenergebnisse dieser Studie zeigten weiterhin, dass durch die prophylaktische Gabe von Loperamid in Kombination mit Colestipol oder Budesonid die Inzidenz und Dauer einer Neratinib-assoziierten Diarrhoe noch weiter gesenkt werden kann. So trat in der CONTROL-Studie bei 21% der Patienten mit Loperamid+Colestipol-Prophylaxe Diarrhoe vom Schweregrad 3 auf, verglichen mit 40% in der Studie ExteNET. Mittels systematischer und früh einsetzender Prophylaxe ist somit ein adäquates Management der Diarrhoe möglich.

---

<sup>1</sup> Erst mit in Krafttreten von Amendment 7 (November 2010) wurden zusätzliche Maßnahmen zur Überwachung und dem klinischen Management der bis dahin bereits häufig beobachteten Diarrhoe eingeführt. Ab diesem Zeitpunkt musste den Patientinnen ab der ersten Einnahme von Neratinib Loperamid zur Verfügung gestellt werden. Eine systematische anti-diarrhoische Prophylaxe war aber auch ab diesem Zeitpunkt nicht vorgeschrieben.

Neben den genannten Behandlungsunterschieden zuungunsten von Neratinib zeigen sich auch statistisch signifikante Unterschiede, die zugunsten von Neratinib ausfallen. UE, bei denen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Neratinib beobachtet wurde, sind zum Beispiel Arthralgie (HR [95%-KI]: 0,61 [0,44; 0,84];  $p=0,0028$ ) aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Eine Arthralgie ist durch eine Schmerzhaftigkeit eines Gelenkes gekennzeichnet, die zum Teil mit langwierigen therapeutischen Maßnahmen verbunden sein und entsprechend die Lebensqualität beeinflussen kann. Dieser Vorteil wird zudem durch den statistisch signifikanten Vorteil für Neratinib bei schweren UE in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bestätigt (HR [95%-KI]: 0,18 [0,03; 0,66];  $p=0,0123$ ). Weitere Vorteile zugunsten der Neratinib-Therapie zeigen sich für die SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,63 [0,46; 0,86];  $p=0,0032$ ) und UE mit dem bevorzugten Begriff (Preferred term, PT) Hitzewallung (HR [95%-KI]: 0,38 [0,23; 0,62];  $p<0,0001$ ). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Neratinib konnte zudem für UE mit dem PT Lymphödem (HR [95%-KI]: 0,41 [0,16; 0,93];  $p=0,0370$ ) gezeigt werden. Lymphödeme sind mit einer Inzidenz von 20–30% eine häufige Begleiterscheinung bei Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen die axillären Lymphknoten entfernt wurden. Dadurch kommt es zu einer Wassereinlagerung in den Extremitäten, was eine Einschränkung der Bewegungsfähigkeit und damit einhergehender Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten kann. Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Neratinib wurden auch für UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen (HR [95%-KI]: 0,67 [0,49; 0,90];  $p=0,0077$ ) gezeigt.

Insgesamt betrachtet sind die unter der Therapie mit Neratinib häufiger aufgetretenen UE bekannte Nebenwirkungen von Krebstherapien und meist von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Sie sind generell für erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut behandelbar. Darüber hinaus wurden unter Neratinib weder kumulative noch irreversible Toxizitäten beobachtet. Da der Vergleich der Verträglichkeit von Neratinib gegenüber einem inaktiven Komparator erfolgte, lässt sich ein geringerer Nutzen für Neratinib für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht ausschließen. Die Abwägung des Nutzens von Neratinib ist dabei immer unter Beachtung dieses Placebo-Vergleichs vorzunehmen. Zudem gibt es im Anwendungsgebiet von Neratinib zur extendierten Adjuvantz derzeit keine Therapiealternative für die Patienten, was neben den erheblichen Morbiditäts-Vorteilen ebenfalls berücksichtigt werden muss.

Unter Abwägung der beobachteten Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib mit den ebenfalls beobachteten Vorteilen von Neratinib gegenüber Placebo wird für die Endpunktkategorie unerwünschter Ereignisse insgesamt ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes** durch Neratinib abgeleitet.



### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Mammakarzinom ist mit ca. 70.000 erkrankten Frauen pro Jahr immer noch die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Für Patienten mit einem HER2-positiven Mammakarzinom steht als adjuvante Therapiemaßnahme derzeit eine Behandlung mit Trastuzumab, eingebettet in ein Chemotherapie-Regime, zur Verfügung. Speziell in der hier untersuchten Teilpopulation der Patienten mit HR-positiven, HER2-positiven Tumoren scheint ein sehr spezifisches Risikoprofil vorzuliegen. Während in der HR-negativen, HER2-positiven Situation die Wahrscheinlichkeit einer Heilung nach einem krankheitsfreien Intervall von ca. 5 Jahren sehr hoch ist, bleibt das Risiko für eine Fernmetastasierung für HR-positive, HER2-positive Patienten weiterhin kontinuierlich bestehen. Daher besteht gerade für dieses Patientenkollektiv ein hoher medizinischer Bedarf, das Rezidiv-Risiko nach einer Trastuzumab-basierten Adjuvanz weiter zu senken und somit insbesondere eine nur mehr palliativ behandelbare Fernmetastasierung, inkl. des damit verbundenen limitierten Gesamtüberlebens (Median 40-57 Monate) und der Notwendigkeit Lebensqualität-limitierender Folgetherapien – wie sequenziell aufeinander folgende, palliative Chemotherapien – zu vermeiden. Die extendierte Adjuvanz mit dem pan-HER-Inhibitor Neratinib deckt diesen therapeutischen Bedarf durch die weitere Reduktion des Rezidiv-Risikos.

Der oben dargestellte Zusatznutzen der Neratinib-Therapie gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten besteht in der Überlegenheit bezüglich der Verringerung des Rezidiv-Risikos (insbesondere: Verringerung des Risikos für ein lokales/regionales invasives Rezidiv sowie für eine Fernmetastasierung) sowie der Zeit bis zur Folgetherapie in Verbindung mit einem generell gut charakterisierten und gut handhabbarem Nebenwirkungsprofil.

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2.6 dargestellten Subgruppenanalysen ergeben kein einheitliches Bild bezüglich etwaiger Subgruppenmodifikationen. Aus Sicht von Pierre Fabre gilt der Zusatznutzen daher für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Neratinib.

Basierend auf den hier dargelegten Analysen liegt für die Therapie mit Neratinib zur erweiterten adjuvanten Behandlung von Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben, nach Abwägung der deutlichen Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit mit den Einschränkungen hinsichtlich der Verträglichkeit, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, vor, der für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet gilt.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

*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.*

Neratinib (Nerlynx®) ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Neratinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT beobachtendes Abwarten anhand patientenrelevanter Endpunkte.

#### Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom in einem frühen Stadium, deren Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie vor weniger als einem Jahr abgeschlossen wurde.

#### Intervention

Die zu bewertende Intervention Neratinib ist einmal täglich oral für die Dauer von einem Jahr einzunehmen. Jede Tablette enthält 40 mg des pan-HER Tyrosin-Kinase-Inhibitors Neratinib. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 240 mg, so dass entsprechend sechs Tabletten à 40 mg

täglich einzunehmen sind. Die Behandlung muss innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Trastuzumab-basierten Therapie gestartet werden (1).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der G-BA legte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-163) vom 12.09.2019 die zVT beobachtendes Abwarten fest und bestätigte, dass der Einsatz von Placebo im Kontrollarm bei leitlinienkonformer Operationalisierung eine geeignete Umsetzung der zVT sein kann (2).

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Bezugnehmend auf § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat die Bestimmung des Zusatznutzens anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen zu erfolgen (3). Der vorliegenden Indikation entsprechend werden die nachfolgend aufgeführten Endpunkte in den jeweiligen Endpunktkategorien als relevant eingestuft und berücksichtigt:

- Mortalität: OS
- Morbidität
  - Rezidive
  - Zeit bis zur Folgetherapie
  - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-B
- Verträglichkeit: UE

Details zu den in der vorliegenden Bewertung berücksichtigten Endpunkten, ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

### **Studientyp**

Sofern möglich, werden der Zusatznutzenbewertung RCT zugrunde gelegt. Diese sind mit der geringstmöglichen Ergebnisunsicherheit behaftet und liefern somit, sofern methodisch adäquat und der Fragestellung angemessen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung des zbAM zuverlässigsten Ergebnisse.

#### **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.*

Anhand der in Tabelle 4-1 prädefinierten Selektionskriterien (Ein- und Ausschlusskriterien) sollen diejenigen Studien identifiziert werden, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) grundsätzlich geeignet sind. Hierfür wird ausschließlich nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich von Neratinib mit der zVT ermöglichen.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   |                        | <b>Einschlusskriterien</b>                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Ausschlusskriterien</b>                                                                                                                                                                                       |
|---|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Patientenpopulation    | Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie <sup>a</sup> abgeschlossen haben.                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder und Jugendliche</li> <li>• Ausschließlich andere Erkrankungen</li> <li>• Anwendung von Neratinib im nicht-adjuvanten Setting (neoadjuvant, palliativ)</li> </ul> |
| 2 | Prüfintervention       | Behandlung mit 240 mg Neratinib p.o. einmal täglich                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Interventionen</li> <li>• Kombinationstherapien mit Neratinib</li> <li>• Abweichende Dosierungen</li> </ul>                                                      |
| 3 | Vergleichsintervention | Beobachtendes Abwarten <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                        | Andere Therapien                                                                                                                                                                                                 |
| 4 | Endpunkte              | Die Ergebnisse mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes aus den folgenden Kategorien werden berichtet <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul> | Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet                                                                                                                                              |
| 5 | Studientyp             | RCT                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht randomisierte Studien</li> <li>• Nicht kontrollierte Studien</li> </ul>                                                                                           |
| 6 | Studiendauer           | Keine Einschränkung                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                                                                                |
| 7 | Publikationstyp        | Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar                                                                                                                                                                                   | Review-Artikel, Conference Abstracts, keine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, Meta-Analysen, andere Publikationstypen <sup>c</sup>                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| a: Die Vortherapie kann auch im Rahmen eines post-neoadjuvanten Therapiesettings erfolgen.<br>b: Eine Behandlung mit Placebo wurde mit beobachtendem Abwarten gleichgesetzt.<br>c: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.<br>HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; p.o.: per os/oral; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                     |                     |

### 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 bibliografische Literaturrecherche für das zbAM Neratinib wird über die Plattform Ovid in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CCTR durchgeführt. Es wird für jede der genannten Datenbanken eine individuelle, sequenzielle Suchstrategie entwickelt und gesondert verwendet. Die jeweiligen Suchstrategien werden dokumentiert und können Anhang 4-A entnommen werden.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

#### **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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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.*

Die Studienregistersuche für das zbAM Neratinib erfolgt in den Registern ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), ICTRP ([apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)), EU-CTR ([www.clinicaltrialregister.eu](http://www.clinicaltrialregister.eu)) sowie PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)). Für jedes der genannten Studienregister wird eine individuelle Suchstrategie adaptiert und nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht. Die jeweiligen Suchstrategien werden dokumentiert und können Anhang 4-B entnommen werden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

#### **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 in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für das zbAM Neratinib werden mittels der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion erfolgt unabhängig durch zwei Personen, wobei Abweichungen durch Diskussion geklärt werden. Selektierte Studien werden mit dem Studienpool abgeglichen. Für die Fragestellung relevante neue Studien werden dem Studienpool entsprechend zugeordnet.

#### **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.*



Endsprechend den Vorgaben der Modulvorlage erfolgt, unter Berücksichtigung der in Anhang 4-F beschriebenen Kriterien, die Bewertung verzerrender Aspekte und des Verzerrungspotenzials zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und nachfolgend getrennt für jeden dargestellten Endpunkt.

Demnach werden für RCT folgende Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene herangezogen:

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

Gemäß der Verfahrensordnung ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene anhand der genannten Kriterien als niedrig oder hoch einzustufen. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung möglicher verzerrender Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt analog, wobei hierfür die nachfolgenden Kriterien berücksichtigt werden:

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

Ist für einen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen, wird dieses nach Möglichkeit durch Sensitivitätsanalysen untersucht und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

#### **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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

In die Bewertung einfließende Studien werden anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die vollständigen Angaben können Anhang 4-E entnommen werden.

#### 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 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.*

Die Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie(n) erfolgt anhand demografischer und den Krankheitsstatus beschreibender Baseline-Charakteristika. Die Beurteilung des Zusatznutzens des zbAM im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte. Nachfolgend werden zunächst die berücksichtigten Patientencharakteristika und Endpunkte benannt sowie anschließend die Patientenrelevanz und

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte diskutiert. Weiterhin erfolgt eine allgemeine Beschreibung der zur Auswertung der Endpunkte heranzuziehenden primär relevanten Analysen.

**Patientencharakteristika**

- Demografie (Alter, Region, Ethnie)
- T-Stadium
- Nodal-Status
- Krankheitsstadium (Tumor Nodus Metastasis [TNM]-Stadium)
- Menopausenstatus
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Histologischer Differenzierungsgrad
- Primärer Zelltyp
- Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung
- Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (gleichzeitig mit vs. sequenziell zu der Chemotherapie)
- Art der vorangegangenen Chemotherapie
- Weitere vorangegangene Krebstherapien (Radiotherapie, Operation, endokrine Therapie, neoadjuvante Therapie)
- Zeit zwischen der letzten Trastuzumab-Therapie und Randomisierung
- Dauer der vorangegangenen adjuvanten Trastuzumab-Therapie

Ergänzend wird die Patientendisposition unter Angabe der Gründe für die Beendigung der Behandlung oder der Studie sowie die Behandlungsdauer der Patientinnen und die Beobachtungsdauer für alle betrachteten Endpunkte dargestellt.

**Patientenrelevante Endpunkte**

- Mortalität: OS
- Morbidität
  - Rezidive
  - Zeit bis zur Folgetherapie
  - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-B
- Verträglichkeit: UE

- Jegliche UE  
(Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
- SUE  
(Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
- Schwere UE definiert als UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$   
(Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
- Zum Therapieabbruch führende UE  
(Gesamtrate)
- UE von besonderem Interesse

### ***Patientenrelevanz und Validität***

#### *Gesamtüberleben*

Der Endpunkt OS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Der Endpunkt ist nach allgemeinem Konsens ein direkt patienten- und bewertungsrelevanter Endpunkt und wird in einem Rapid Report des IQWiG als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben (4, 5). Der Endpunkt kann objektiv interpretiert werden, die Validität ist gegeben.

#### *Rezidive*

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus den nachfolgend aufgelisteten, das krankheitsfreie Überleben betreffenden Komponenten zusammensetzt, wobei die Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der Ereignisse betrachtet wird:

- Duktales in-situ Karzinom
- Invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust
- Invasives kontralaterales Mammakarzinom
- Lokales/regionäres invasives Rezidiv
- Fernmetastasen
- Tod aus jeglichem Grund

Den Empfehlungen der EMA folgend, sollten zur Untersuchung von Rezidiven in der vorliegenden Indikation diese Einzelkomponenten herangezogen werden. Demzufolge wird die Zusammensetzung der aufgeführten Komponenten als die primär relevante Kombination zur Bewertung der Wirksamkeit von Neratinib angesehen. Es gibt jedoch weitere Empfehlungen, die eine abweichende Zusammensetzung und teilweise auch die Berücksichtigung weiterer Komponenten empfehlen. So wurde u. a. der zusätzliche Einschluss von Sekundär-Neoplasien empfohlen (6). Demgegenüber hat die EMA im Rahmen der Zulassung von Neratinib explizit von dem Einschluss dieser Ereignisse abgeraten; dies mit der Begründung, dass Neratinib ein spezifisches Wirkprinzip besitzt, welches sich primär auf die behandelte Indikation

(Trastuzumab-resistente Tumoren) bezieht und dass die Anzahl der Sekundär-Neoplasie-Ereignisse in der Situation der extendierten Adjuvantz vernachlässigbar gering ist. Entsprechend wird eine Auswertung unter Einschluss sekundärer Neoplasien, sofern abbildbar, hier lediglich als ergänzende Analyse angesehen. Auch weitere Zusammensetzungen des Endpunktes werden lediglich ergänzend dargestellt.

Obwohl sich bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium nach einer Behandlung mit Trastuzumab bzw. Trastuzumab/Pertuzumab plus adjuvanter Chemotherapie in Studien signifikante Verbesserungen der klinischen Ergebnisse zeigten (7-9), werden bei längerem Follow-up dennoch relativ häufig Rezidive beobachtet (bis zu 30% nach 10 Jahren). Dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um ein peripheres Rezidiv mit Fernmetastasen und somit um nicht mehr kurativ behandelbare Situationen (siehe Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten (inkl. Tod) und absolute Häufigkeiten eines peripheren Rezidivs im adjuvanten und post-neoadjuvanten Setting

| Studie<br>Setting; Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Rezidiv-<br>Wahrscheinlichkeit<br>nach 3 Jahren <sup>a</sup> |                | Rezidiv-<br>Wahrscheinlichkeit<br>nach 10 Jahren <sup>a</sup> |                | Häufigkeit eines<br>peripheren<br>Rezidivs |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Alle                                                         | HR-<br>positiv | Alle                                                          | HR-<br>positiv |                                            |
| Gepoolte Analyse <sup>b</sup> (8, 10)<br>Adjuvant; Trastuzumab<br>(n=2.028)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12,0%                                                        | n.b.           | 26,3%                                                         | n.b.           | 12,2%<br>nach 8,4 Jahren <sup>c</sup>      |
| HERA (7, 11)<br>Adjuvant; Trastuzumab (1 Jahr)<br>(n=1.552/1.702)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 13,3%                                                        | 10,4%          | 30%                                                           | 28%            | 18%<br>nach 11 Jahren <sup>d</sup>         |
| APHINITY (12)<br>Adjuvant; Pertuzumab + Trastuzumab<br>(n=2.400)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5,9%                                                         | 5,2%           | n.b.                                                          | n.b.           | 4,7%<br>nach 3,8 Jahren <sup>e</sup>       |
| KATHERINE (9)<br>Post-neoadjuvant, keine pCR;<br>Trastuzumab-Emtansin<br>(n=743)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11,7%                                                        | 9,3%           | n.b.                                                          | n.b.           | 10,5%<br>nach 3,5 Jahren <sup>f</sup>      |
| Generell gilt zu beachten, dass das krankheitsfreie Überleben in den hier aufgeführten Studien nur teilweise auf die invasive Erkrankung bezogen war.<br>a: Berechnet mit 1 minus Kaplan-Meier-Schätzer für das (invasive) krankheitsfreie Überleben zum betreffenden Zeitpunkt.<br>b: Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831<br>c-f: Mediane Follow-up-Zeiten (e: berechnet aus 45,4 Monaten; f: berechnet aus 41,1 Monaten)<br>HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; n.b.: Nicht berichtet; pCR: Pathologische Komplettremission |                                                              |                |                                                               |                |                                            |

Zusätzlich scheint die HR-positive Subgruppe innerhalb der HER2-positiven Tumoren ein sehr spezifisches Risikoprofil aufzuweisen. Während in der HR-negativen/HER2-positiven Situation das Risiko eines Rezidivs insbesondere innerhalb der ersten 5 Jahre hoch ist und

danach konstant abnimmt – im Sinne einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Heilung nach einem krankheitsfreien Intervall von ca. 5 Jahren –, ist das Risiko für ein Rezidiv in der HR-positiven/HER2-positiven Subgruppe initial niedriger, bleibt jedoch konstant auch über die ersten 5 Jahre hinaus bestehen (siehe Abbildung 4-1) (13-16).

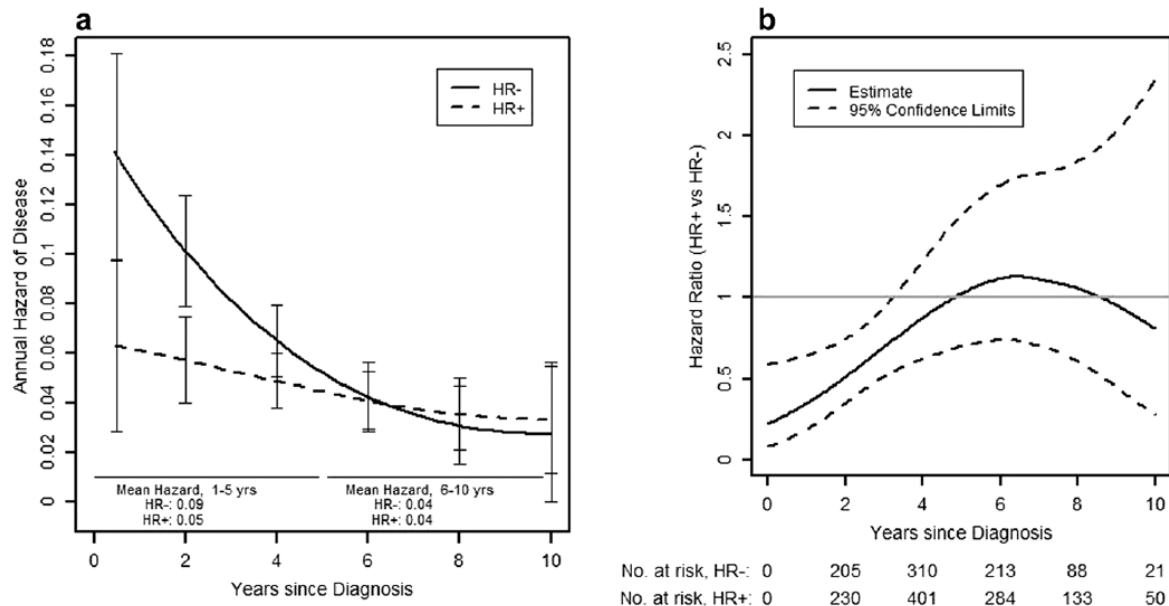


Abbildung 4-1: Jährliche Hazards und zeitabhängige Hazard Ratios für ein Rezidiv in HER2-positiven Patienten nach HR-Status

a) Jährliche Hazards für Rezidiv in HER2-positiven, Placebo-therapierten Patienten aus der TEACH-Studie nach HR-Status (95%-KI für 2-Jahres-Intervalle)

b) Hazard Ratio für Rezidiv in HER2-positiven, Placebo-therapierten Patienten aus der TEACH-Studie, Vergleich HR-positiv vs. HR-negativ

Quelle: (15)

Daher besteht gerade in der HR-positiven/HER2-positiven Situation ein medizinischer Bedarf, das Rezidivrisiko nach einer Trastuzumab-basierten Adjuvanz weiter zu senken und somit insbesondere eine nur mehr palliativ behandelbare Fernmetastasierung, inkl. des damit verbundenen limitierten OS (Median 40-57 Monate) und der Notwendigkeit Lebensqualitäts-limitierender Folgetherapien – wie sequenziell aufeinander folgende, palliative Chemotherapien – zu vermeiden (17-21).

Das Auftreten eines Rezidivs stellt daher für das Anwendungsgebiet von Neratinib in der extendierten adjuvanten Therapie nach Abschluss einer Trastuzumab-basierten Behandlung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dies wird für vergleichbare Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation des frühen Mammakarzinoms vom G-BA bestätigt (22). Auch in anderen Indikationen, z. B. beim malignen Melanom, wird dieser Endpunkt als patienten-relevant betrachtet und als schwer/schwerwiegend eingeordnet. Dies wird begründet mit der potenziell lebensbedrohlichen Situation bei Wiederauftreten der Krebserkrankung, dem Versagen des kurativen Therapieansatzes und der Bewertung des Todes als Rezidivereignis (23).

### *Zeit bis zur Folgetherapie*

Der Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Durchführung einer Folgetherapie zur Behandlung eines Rezidivs.

Ziel der Behandlung des frühen Mammakarzinoms ist es, eine vollständige Heilung (d. h. vollständige Beseitigung des Tumors) zu erreichen. Dies spiegelt sich für die Patientin im Falle eines neoadjuvanten Therapieansatzes in einer pathologischen Komplettremission sowie generell im (neo-)adjuvanten Setting durch den fehlenden Nachweis eines Residualtumors/Rezidivs in der Bildgebung wider. Das Auftreten eines Rezidivs, verbunden mit der Notwendigkeit einer erneuten Intervention, stellt eine große psychische und ggf. physische Belastung dar (24). Gemäß der deutschen Leitlinien umfassen die Therapieoptionen in dieser Situation, abhängig davon, ob ein lokales/regionäres oder peripheres Rezidiv vorliegt, erneute Operationen, Bestrahlungen und weitere medikamentöse Therapien, darunter häufig Chemotherapien (25-27). Für die Patienten ist das Wissen um ein Rezidiv und der häufig damit einhergehenden Chemotherapie mit Ängsten (auch aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wie Alopezie, Neurotoxizität, Hand-Fuß-Syndrom, Neutropenie, Kardiotoxizität und Myelosuppression) und dem Wissen verbunden, dass die initiale Therapie bereits versagt hatte. Handelt es sich um ein peripheres Rezidiv, ggf. einhergehend mit multiplen Metastasen, müssen sich die Patienten damit auseinandersetzen, dass ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium erreicht ist und eine kurative Behandlung nicht mehr möglich ist. Der Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie ist durch die Vermeidung einer weiteren Therapie somit unmittelbar patientenrelevant.

### *EQ-5D VAS*

Die VAS des Fragebogens EQ-5D wird zur Beurteilung des Gesundheitszustandes herangezogen. Der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelte Fragebogen EQ-5D dient der Unterstützung gesundheitsbezogener Erhebungen. Als generisches Instrument ist der Fragebogen nicht für eine spezielle Indikation validiert, kann jedoch universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus im Rahmen klinischer Untersuchungen angewendet werden. Der EQ-5D ist für zahlreiche Länder validiert und gehört zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Instrumenten zur Erhebung des Gesundheitsstatus (28). Der Fragebogen setzt sich aus insgesamt sechs Items zusammen. Zum einen sollen die Patienten ihren Gesundheitszustand hinsichtlich fünf verschiedener Aspekte (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen sowie Ängste/Depressionen) bewerten, zum anderen wird die Selbsteinschätzung des aktuellen allgemeinen Gesundheitszustands anhand der VAS abgefragt (29). Die VAS stellt eine vertikale Skala dar, mittels derer die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 bis 100 bewerten, wobei ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Symptome einer Tumorerkrankung stellen eine starke Belastung der physischen und psychischen Verfassung der Patienten dar und gehen mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und dadurch bedingt einer Verschlechterung der Lebensqualität einher. Die Erfassung der Morbidität ist daher eines der wichtigsten Kriterien in klinischen Studien, sowie bei der Nutzenbewertung durch IQWiG und G-BA und stellt aufgrund seines direkten klinischen Nutzens für die Patienten unstrittig eine patientenrelevante Zielgröße dar (4). Neben

Daten zu Mortalität und Lebensqualität soll dabei auch insbesondere der Gesundheitszustand berücksichtigt werden. Die Patientenrelevanz begründet das IQWiG damit, dass sich ein Tumorwachstum oder eine auftretende Progression in der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausprägen kann (30). In der extendierten adjuvanten Therapiesituation befinden sich die Patienten in Remission. Das Auftreten eines Rezidivs kann sich jedoch in gleichem Maße wie ein Progress auf die Symptomatik und Lebensqualität der Patienten auswirken. Im Rahmen der Nutzenbewertung spielt die VAS des EQ-5D eine übergeordnete Rolle. So wurde die VAS zur Messung des Gesundheitszustands in vergangenen onkologischen Bewertungen durch den G-BA akzeptiert und als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen (31).

### *FACT-B*

Anhand des Fragebogens FACT-B wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität abgebildet. Der Fragebogen FACT-B ist ein indikationsspezifisches Modul der Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Measurement-System Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Mammakarzinom, der sich aus dem generischen Grundmodul FACT-G und einer weiteren indikationsspezifischen Subskala zusammensetzt.

Der FACT-G umfasst 27 Items, anhand derer Patienten mit chronischen Erkrankungen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität hinsichtlich der Bereiche körperliches Wohlbefinden (Physical well-being, PWB), soziales und familiäres Wohlbefinden (Social/family well-being, SWB), emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB), sowie funktionales Wohlbefinden (Functional well-being, FWB) selbst bewerten. Die BCS, bestehend aus 10 Items, wurde entwickelt, um die spezifischen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Mammakarzinom zu erfassen.

Jedes Item ist vom Patienten auf einer Likert-Skala mit 0 bis 4 Punkten (0=überhaupt nicht, 1=ein wenig, 2=mäßig, 3=ziemlich, 4=sehr) zu bewerten, wobei sich die Einschätzung auf die vergangenen sieben Tage bezieht. Neben dem FACT-G Gesamtscore und dem FACT-B Gesamtscore lässt sich zusätzlich der TOI-PFB bilden, welcher sich aus den Subskalen PWB, FWB und BCS zusammensetzt.

Version 3 des Fragebogens FACT-B wurde validiert (32). Die aktuelle Version 4 enthält gegenüber der vorangegangenen Version lediglich ein zusätzliches Item in der BCS, welches gemäß Scoring Guidelines jedoch bei der Berechnung der verschiedenen Scores nicht eingeht (33). Auch Version 4 des Grundmoduls FACT-G ist validiert (34), so dass der Fragebogen FACT-B Version 4 unter Berücksichtigung der Scoring Guidelines insgesamt als validiert anzusehen ist; dies entspricht auch der Einschätzung des IQWiG in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren (33, 35).

Der Erhalt der Lebensqualität ist für Patienten mit Mammakarzinom im frühen Stadium ein wichtiges Therapieziel. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählt im Rahmen einer klinischen Untersuchung und bei der Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe als patientenrelevantes Maß für die Progression einer Erkrankung (4). Das im Anschluss an eine adjuvante Therapie mögliche Rezidiv kann ebenso mit einer Änderung der Lebensqualität



assoziiert sein, weshalb dieser Endpunkt auch für die hier zu bewertende Situation der extendierten Adjuvant als patientenrelevant angesehen wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist dabei ein multidimensionales Konzept und berücksichtigt die im FACT-B erfassten Bereiche zur physischen und psychischen Gesundheit sowie der sozialen Beziehungen im Krankheitskontext.

### *Unerwünschte Ereignisse*

Im Allgemeinen werden UE standardisiert bewertet, z. B. werden sie gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und ihre Schwere nach national anerkannten Kriterien, z. B. gemäß CTCAE des National Cancer Institute (NCI).

Zur Evaluation des Sicherheitsprofils von Neratinib werden im Rahmen der Untersuchung von UE von besonderem Interesse vorab definierte Gruppierungen von UE betrachtet. Insbesondere werden hierbei Ereignisse berücksichtigt, die bekannterweise mit der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren assoziiert sind. Zudem werden auch solche Ereignisse betrachtet, die generell für Patienten eine hohe Relevanz haben (z. B. Torsades de Pointes) und solche, die in früheren Studien als relevante Ereignisse identifiziert wurden.

Zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Neratinib werden demnach die folgenden UE betrachtet und bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- Gesamtraten der UE
  - Jegliche UE
  - SUE
  - Schwere UE
  - Zum Therapieabbruch führende UE
- UE von besonderem Interesse
  - Gastrointestinale Ereignisse
  - Dermatologische Ereignisse
  - Hepatologische Ereignisse
  - Kardiologische Ereignisse
  - Hämatologische Ereignisse
  - Torsade de Pointes/QT-Verlängerung
  - Nephrologische Ereignisse
  - Pulmonale Ereignisse

- Häufige UE nach SOC und PT
  - SOC und PT für UE, die bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
  - SOC und PT für SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
  - SOC und PT für schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Neben der Beeinträchtigung der Patienten durch die Erkrankung selbst kann das Auftreten von UE eine zusätzliche physische und psychische Belastungen darstellen und die Lebensqualität beeinträchtigen. Die im Rahmen einer Therapie auftretenden UE haben demzufolge einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und gelten daher nach dem 5. Kap. § 3 Nr. 1 der Verfo des G-BA generell als patientenrelevant. Sie werden in klinischen Studien prinzipiell erhoben, um die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit einer Intervention zu beurteilen.

### ***Primär relevante Analysen***

#### *Ereigniszeitanalysen*

Zur Auswertung von Wirksamkeitsendpunkten werden stratifizierte Cox-Regressionsmodelle unter Berücksichtigung endpunktspezifischer Zensierungsregeln betrachtet. Der Behandlungsunterschied wird anhand des Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-KI dargestellt. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt.

Die Auswertung aller Verträglichkeitsendpunkte erfolgt analog auf Basis nicht-stratifizierter Modelle und Tests.

Es sei darauf hingewiesen, dass bei der Interpretation der Analysen einige Unsicherheiten zu berücksichtigen sind. Insbesondere bei der Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte (SOC und PT) besteht häufig eine Abhängigkeit zwischen den untersuchten Parametern. Die vorzunehmende Auswertung stellt ein multiples Testproblem dar, wobei im Rahmen der Nutzenbewertung keine Korrektur des alpha-Fehlers vorgenommen wird. Zufallsbefunde – also das Beobachten eines statistisch signifikanten Unterschieds, der jedoch in Wahrheit nicht besteht – sind demzufolge zu erwarten. Zudem können bei entsprechender Studiengröße schon geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit statistischer Signifikanz hervortreten, wobei jedoch keine klinische Relevanz vorliegt.

#### *MMRM-Analysen*

Patientenberichtete Endpunkte werden mittels Mixed model for repeated measures (MMRM) analysiert. Auf Basis eines Modells mit festen Effekten wird der adjustierte Mittelwert (MW) für die Veränderung gegenüber Baseline (LS-Mean Schätzer) sowohl für jeden

Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, als auch über die Erhebungsdauer hinweg berechnet. Der Behandlungsunterschied wird anhand der adjustierten Mittelwertdifferenz (LS-Mean Schätzer) dargestellt und auf Basis eines Wald-Tests auf statistische Signifikanz getestet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede wird Hedges'g herangezogen. Ein Behandlungsunterschied wird als klinisch relevant betrachtet, wenn das KI des Hedges'g vollständig oberhalb von 0,2 bzw. unterhalb von -0,2 liegt.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>5</sup> 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-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 verwendet<sup>6</sup> 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 Heterogenität<sup>7</sup> 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

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

<sup>6</sup> 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.

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

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.*

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Auf die Beschreibung der entsprechenden Methodik wird daher verzichtet.

#### **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.*

Sensitivitätsanalysen dienen der Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse gegenüber methodischer Variationen, wie z. B. der Wahl der Analysepopulation, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Anwendung von Ersetzungsstrategien bei fehlenden Werten. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung von Neratinib betrachteten Endpunkte werden nachfolgend beschriebene Sensitivitätsanalysen durchgeführt und zusätzlich zu den primär relevanten Analysen dargestellt.

- Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Rezidive
  - Betrachtung nicht-stratifizierter Modelle und Tests
  - Beurteilung des Behandlungsunterschieds auf Basis von Inzidenzanalysen anhand der Effektschätzer RR, OR und RD
  - Untersuchung alternativer Zusammensetzungen der Einzelkomponenten
- Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie
  - Betrachtung nicht-stratifizierter Modelle und Tests
  - Beurteilung des Behandlungsunterschieds auf Basis von Inzidenzanalysen anhand der Effektschätzer RR, OR und RD

- Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt UE
  - Beurteilung des Behandlungsunterschieds auf Basis von Inzidenzanalysen anhand der Effektschätzer RR, OR und RD

Zeigen die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse für einen Endpunkt erhebliche Unterschiede zu denen der primär relevanten Analyse, wird dies bei der Ableitung des Zusatznutzens entsprechend berücksichtigt. Bei konsistenten Ergebnissen in allen Analysen ist die primär relevante Analyse als robust zu betrachten, so dass die Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene auf Basis der Ergebnisse der primär relevanten Analyse durchgeführt werden kann.

Neben Sensitivitätsanalysen werden zudem die folgenden ergänzenden Analysen dargestellt:

- Ergänzende Analysen zum Endpunkt Rezidive
  - Auswertung der Einzelkomponenten
  - Explorative Auswertungen unter Berücksichtigung von Ereignissen, die potenziell als Sekundär-Neoplasien zu betrachten sind
- Ergänzende Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie
  - Deskriptive Auswertung der Folgetherapien in Form einer Häufigkeitstabelle
- Ergänzende Analysen zu den Endpunkten EQ-5D VAS und FACT-B
  - Auswertung relevanter Subskalen
  - Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft
  - Abbildung des deskriptiven Verlaufs über die Erhebungsdauer hinweg anhand des MW sowie der Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm
- Ergänzende Analysen zum Endpunkt UE
  - Weitere Auswertungen zu Diarrhoe-Ereignissen
  - Deskriptive Auswertung in Form von Häufigkeitstabellen für weitere UE nach SOC und PT
    - SOC und PT für zum Therapieabbruch führende UE
    - SOC und PT für UE getrennt nach einzelnen Schweregraden

#### 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.*

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob Effektunterschiede für einzelne Patientengruppen bestehen. Im vorliegenden Modul werden die in Tabelle 4-3 aufgeführten Subgruppen hinsichtlich möglicher Effektmodifikationen untersucht.

Tabelle 4-3: Berücksichtigte Subgruppenmerkmale

| Subgruppenmerkmal         | Ausprägungen                                                                  |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Alter                     | <65 Jahre<br>≥65 Jahre                                                        |
| Region                    | Nordamerika<br>Europa<br>Rest der Welt                                        |
| Nodal-Status <sup>1</sup> | 0 positive Lymphknoten<br>1-3 positive Lymphknoten<br>≥4 positive Lymphknoten |

| Subgruppenmerkmal                                                 | Ausprägungen                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nodal-Status2                                                     | ≤3 positive Lymphknoten<br>≥4 positive Lymphknoten                                               |
| T-Stadium                                                         | T1<br>T2<br>≥T3                                                                                  |
| Krankheitsstadium                                                 | Stadium I<br>Stadium II<br>Stadium III                                                           |
| Menopausenstatus                                                  | Prämenopausal<br>Postmenopausal                                                                  |
| Art der Verabreichung<br>der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Gleichzeitig mit der Chemotherapie<br>Sequenziell zu der Chemotherapie                           |
| Art der vorangegangenen Chemotherapie                             | Anthrazyklin plus Taxan<br>Anthrazyklin alleine<br>Taxan alleine<br>Anthrazyklin- und Taxan-frei |
| Vorangegangene Radiotherapie                                      | Ja<br>Nein                                                                                       |
| Vorangegangene neoadjuvante Therapie                              | Ja<br>Nein                                                                                       |
| Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie<br>und Randomisierung  | <1 Jahr<br>≥1 Jahr                                                                               |

Subgruppenanalysen werden gemäß den aktualisierten Modulvorlagen regelhaft nur dann dargestellt und als relevant erachtet, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen und bei binären Daten zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für alle Wirksamkeitsendpunkte wird das HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Dementsprechend wird auch zur Berechnung des p-Werts ein nicht-stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Für patientenberichtete Endpunkte werden die Subgruppen analog zu den primär relevanten Analysen ausgewertet. Dies gilt auch für den Endpunkt UE, wobei Subgruppenanalysen der häufigen UE nach SOC und PT ausschließlich dann durchgeführt werden, wenn in der Analyse auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für das jeweilige UE festgestellt wird.

Die Bewertung möglicherweise variierender Effekte zwischen den betrachteten Subgruppenausprägungen erfolgt auf Basis von Interaktionstests. Zur Identifikation von signifikanten Effektmodifikationen wird ein p-Wert herangezogen, welcher, abhängig von der Art der primär relevanten Analyse, auf folgendem Test basiert:

- Wald-Test: Für Endpunkte, deren primär relevante Analyse eine Ereigniszeitanalyse darstellt, werden Effektmodifikationen auf Basis des p-Werts eines Wald-Tests zur Untersuchung des Interaktionsterms aus einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell, welches die Kovariaten Behandlung und Subgruppenmerkmal sowie den Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasst, beurteilt
- Homogenitätstest unter Verwendung von Cochrans Q-Statistik: Entspricht die primär relevante Analyse einer MMRM-Analysen, wird der p-Wert zur Beurteilung der Signifikanz von Effektmodifikationen basierend auf einem Homogenitätstest der Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen unter Verwendung von Cochrans Q-Statistik berechnet

Zeigt der entsprechende Test eine statistisch signifikante Effektmodifikation ( $p < 0,05$ ), werden die Ergebnisse für den betreffenden Endpunkt und die Subgruppe im Detail dargestellt. Sofern Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg beobachtet werden und sich in den Subgruppen fazitrelevante Ergebnisse zeigen, wird dies bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt und führt ggf. zu getrennten Nutzensaussagen.

Aufgrund der Vielzahl der durchzuführenden Tests liegt hier ein multiples Testproblem vor, wobei im Rahmen der Nutzenbewertung keine Korrektur des alpha-Fehlers vorgenommen wird. Zufallsbefunde – also das Beobachten statistisch signifikanter Interaktionen, die jedoch in Wahrheit nicht bestehen – sind demzufolge zu erwarten.

#### 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 möglich<sup>8</sup>. 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“<sup>9</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>10</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>11</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

---

<sup>8</sup> 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.

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

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

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



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 ist<sup>12</sup>.

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 untersuchen<sup>13</sup>.

*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.*
- *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.*

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Auf die Beschreibung der entsprechenden Methodik wird daher verzichtet.

---

<sup>12</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> 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.

### 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 4-4: 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         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| NCT00878709 (ExteNET)                                                                                                                                                                                                               | ja                         | nein <sup>a</sup> | Laufend (in der Follow-up-Phase)               | <u>Erster Einschluss:</u><br>07/2009<br><u>Letzter Einschluss:</u><br>10/2011<br><u>Ende der Therapie der letzten Patientin:</u><br>11/2012<br><u>Geplantes Studienende:</u><br>mit Beobachtung des 248. Todesfalls | Neratinib<br>Placebo |
| a: Sponsor der Studie ExteNET ist die Firma PUMA Biotechnology Inc. (Los Angeles, USA). Pierre Fabre und PUMA haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Nerlynx® in Europa geschlossen. |                            |                   |                                                |                                                                                                                                                                                                                     |                      |

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

Die Informationen in Tabelle 4-4 haben den Stand 19.09.2019.

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

Tabelle 4-5: 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.

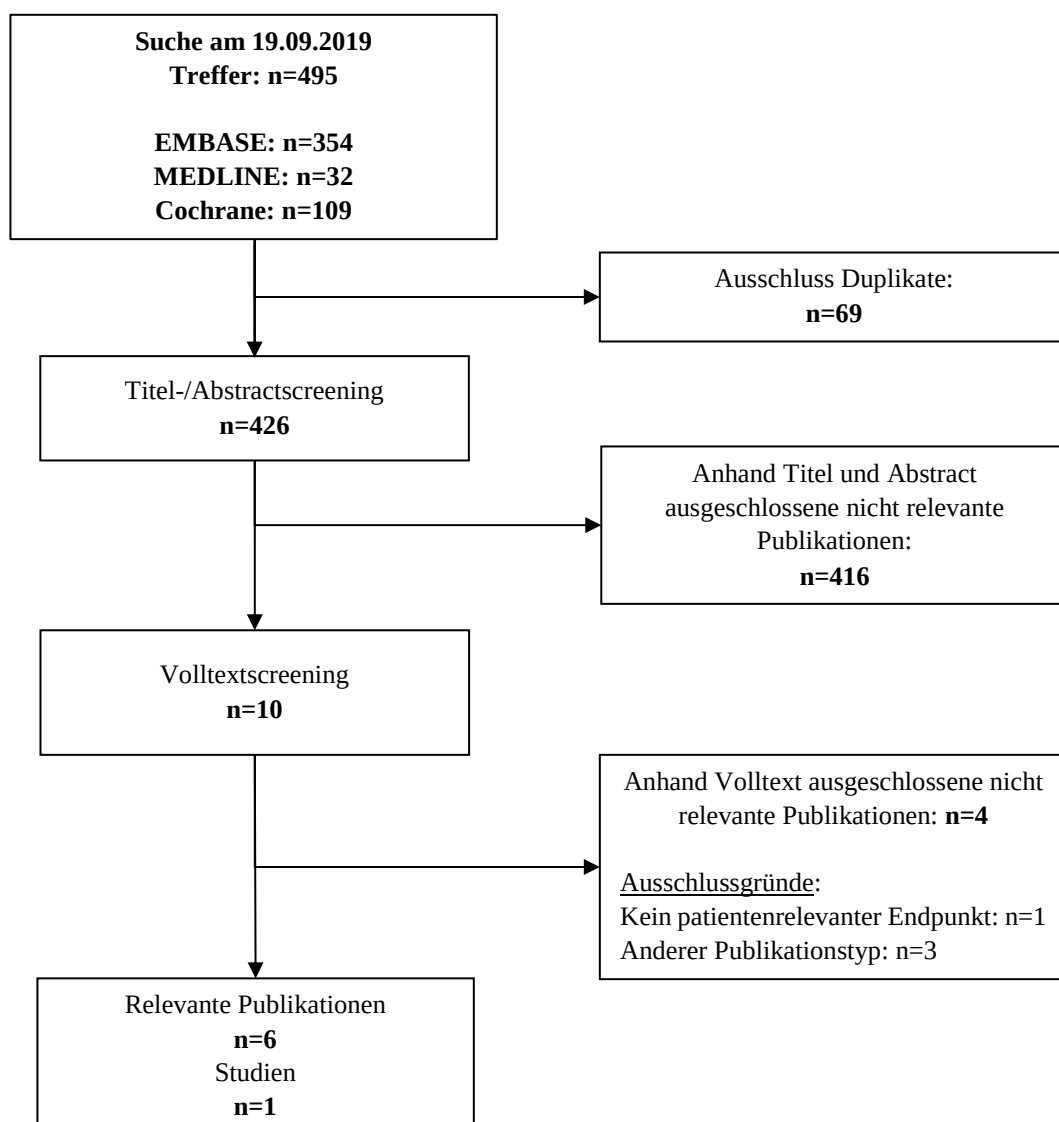


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM Neratinib

Die bibliografische Literaturrecherche am 19.09.2019 ergab insgesamt 495 Treffer. Davon wurden 69 als Duplikate identifiziert. Von den verbliebenen 426 Treffern wurden 416 mittels Titel- und Abstract-Screening nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien ausgeschlossen. Es wurden 6 relevante Publikationen identifiziert, in denen Daten der Studie ExteNET präsentiert werden (36-41).

#### 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 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters<br>und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der<br>Studien des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers<br>enthalten<br>(ja/nein) | Studie durch<br>bibliografische<br>Literaturrecherche<br>identifiziert<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Clinicaltrials.gov (42)<br>EU-CTR (43)<br>ICTRP (44, 45)<br>PharmNet.Bund (46)            | ja <sup>b</sup>                                                                                  | ja                                                                                  | Laufend (in der<br>Follow-up-Phase)                   |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Sponsor der Studie ExteNET ist die Firma PUMA Biotechnology Inc. (Los Angeles, USA). Pierre Fabre und PUMA haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Nerlynx® in Europa geschlossen.</p> |                                                                                           |                                                                                                  |                                                                                     |                                                       |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand 19.09.2019.

**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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Studienkategorie                                                   |                                              |                             | verfügbare Quellen <sup>a</sup>     |                                                   |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup><br>(ja/nein) | Studie Dritter<br>(ja/nein) | Studienbericht<br>(ja/nein [Zitat]) | Registereintrag <sup>c</sup><br>(ja/nein [Zitat]) | Publikation<br>(ja/nein [Zitat]) |
| <b>placebokontrolliert</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                    |                                              |                             |                                     |                                                   |                                  |
| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ja                                                                 | nein <sup>d</sup>                            | ja <sup>d</sup>             | ja (47)                             | ja (42-46)                                        | ja (36-41)                       |
| <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>d: Sponsor der Studie ExteNET ist die Firma PUMA Biotechnology Inc. (Los Angeles, USA). Pierre Fabre und PUMA haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Nerlynx® in Europa geschlossen.</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.

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                                                                                                | Studiendauer<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                                                                                                    | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Phase-III, RCT,<br>doppelblind, parallel,<br>multizentrisch,<br>multinational                      | Patientinnen mit<br>frühem HER2-<br>überexprimiertem/<br>amplifiziertem<br>Mammakarzinom nach<br>(post-neo-)adjuvanter<br>Therapie mit<br>Trastuzumab<br><br><u>Nutzenbewertungs-<br/>relevante<br/>Teilpopulation:</u><br>Patientinnen mit<br>frühem, HR-positivem,<br>HER2-<br>überexprimiertem/<br>amplifiziertem<br>Mammakarzinom nach<br>(post-neo-)adjuvanter<br>Therapie mit<br>Trastuzumab | Neratinib (n=1.420)<br>Placebo (n=1.420)<br><u>Nutzenbewertungs-<br/>relevante<br/>Teilpopulation<sup>a</sup>:</u><br>Neratinib (n=816)<br>Placebo (n=815) | <u>Screening:</u> 28 Tage<br><u>Behandlungsphase:</u><br>12 Monate<br><u>Part A:</u> bis 2 Jahre<br>nach Randomisierung<br><u>Part B:</u> bis 5 Jahre<br>nach Randomisierung<br><u>Part C:</u> Langzeit-<br>Follow-up bis zur<br>Beobachtung des<br>248. Todesfalls | <u>Ort:</u> 476 Zentren in<br>39 Ländern weltweit<br><u>Zeitraum:</u><br>07/2009 – laufend;<br>die Rekrutierung ist<br>seit 10/2011 abge-<br>schlossen; das Ende<br>der Behandlung der<br>letzten Patientin<br>erfolgte 11/2012<br><u>Primärer<br/>Datenschnitt:</u><br>07.07.2014<br><u>Weitere<br/>Datenschnitte:</u><br>15.04.2016<br>01.03.2017<br><u>Geplantes<br/>Studienende:</u><br>mit Beobachtung des<br>248. Todesfalls | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>iDFS<br><u>Patientenrelevante<br/>sekundäre Endpunkte:</u><br>DFS-DCIS, TTDR,<br>DDFS, ZNS-Rezidiv,<br>OS, FACT-B, EQ-5D<br>VAS, UE |
| <p>a: Im Weiteren wird die Teilpopulation aller randomisierten, HR-positiven Patientinnen als primäre Analysepopulation bezeichnet.</p> <p>DCIS: Duktales in-situ Karzinom; DDFS: Fernmetastasen-freies Überleben; DFS: Krankheitsfreies Überleben; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; iDFS: Überleben frei von invasiver Erkrankung; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TTDR: Zeit bis zum Fernrezidiv; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                  |

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                       | Neratinib                               | Placebo                        | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br/>der Run-in-Phase etc.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ExteNET                                                                                                                                                                                      | 240 mg Neratinib<br>oral einmal täglich | Placebo oral<br>einmal täglich | <p><u>Vorbehandlung:</u><br/>(Post-neo-)adjuvante Therapie mit Trastuzumab, welche vor weniger als einem Jahr abgeschlossen wurde<sup>a</sup>.<br/>Falls die (post-neo-)adjuvante Therapie mit Trastuzumab für weniger als zwölf Monate erfolgte, mussten mindestens acht Dosen im wöchentlichen bzw. drei Dosen im drei-wöchentlichen Schema verabreicht worden sein; zudem durfte die Patientin in diesem Fall nicht für eine weitere Trastuzumab-Therapie geeignet sein (entweder weil das geplante Therapieregime abgeschlossen war oder weil die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen werden musste).</p> <p><u>Dosisanpassungen:</u><br/>Bei Auftreten von UE aufgrund der Behandlung konnte die Dosis in Schritten von 40 mg bis auf 120 mg reduziert werden. Patientinnen, die die Dosis von 120 mg einmal täglich nicht vertrugen, mussten die Behandlung abbrechen.</p> |
| <p>a: Bei Patientinnen, die vor Amendment 3 eingeschlossen wurden, musste die Trastuzumab-Therapie vor weniger als zwei Jahren abgeschlossen worden sein.<br/>UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |                                         |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| <b>ExteNET</b>                  | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Alter (Jahre)</b>            |                            |                          |
| MW (SD)                         | 51,22 (10,19)              | 51,34 (10,35)            |
| Median                          | 51,00                      | 52,00                    |
| Min; Max                        | 25,0; 83,0                 | 23,0; 80,0               |
| <b>Alter, n (%)</b>             |                            |                          |
| <65 Jahre                       | 729 (89,3)                 | 722 (88,6)               |
| ≥65 Jahre                       | 87 (10,7)                  | 93 (11,4)                |
| <b>Region, n (%)</b>            |                            |                          |
| Europa                          | 389 (47,7)                 | 403 (49,4)               |
| Nordamerika                     | 303 (37,1)                 | 275 (33,7)               |
| Rest der Welt                   | 124 (15,2)                 | 137 (16,8)               |
| <b>Ethnie, n (%)</b>            |                            |                          |
| Kaukasisch/weiß                 | 690 (84,6)                 | 675 (82,8)               |
| Asiatisch                       | 89 (10,9)                  | 98 (12,0)                |
| Schwarz/afroamerikanisch        | 15 (1,8)                   | 25 (3,1)                 |
| Andere                          | 22 (2,7)                   | 17 (2,1)                 |
| <b>T-Stadium, n (%)</b>         |                            |                          |
| T1                              | 265 (32,5)                 | 269 (33,0)               |
| T2                              | 336 (41,2)                 | 311 (38,2)               |
| ≥T3                             | 75 (9,2)                   | 74 (9,1)                 |
| Unbekannt                       | 140 (17,2)                 | 161 (19,8)               |
| <b>Nodal-Status, n (%)</b>      |                            |                          |
| 0 positive Lymphknoten          | 187 (22,9)                 | 188 (23,1)               |
| 1-3 positive Lymphknoten        | 393 (48,2)                 | 394 (48,3)               |
| ≥4 positive Lymphknoten         | 236 (28,9)                 | 233 (28,6)               |
| <b>Krankheitsstadium, n (%)</b> |                            |                          |
| Stadium I                       | 94 (11,5)                  | 100 (12,3)               |
| Stadium II                      | 347 (42,5)                 | 328 (40,2)               |
| Stadium III                     | 240 (29,4)                 | 233 (28,6)               |
| Unbekannt                       | 135 (16,5)                 | 154 (18,9)               |

| <b>ExteNET</b>                                                               | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Menopausenstatus, n (%)</b>                                               |                            |                          |
| prämenopausal                                                                | 425 (52,1)                 | 417 (51,2)               |
| postmenopausal                                                               | 391 (47,9)                 | 398 (48,8)               |
| <b>ECOG-PS, n (%)</b>                                                        |                            |                          |
| 0                                                                            | 764 (93,6)                 | 741 (90,9)               |
| 1                                                                            | 50 (6,1)                   | 72 (8,8)                 |
| Unbekannt                                                                    | 2 (0,2)                    | 2 (0,2)                  |
| <b>Histologischer Differenzierungsgrad, n (%)</b>                            |                            |                          |
| Undifferenziert                                                              | 5 (0,6)                    | 12 (1,5)                 |
| Schlecht differenziert                                                       | 333 (40,8)                 | 355 (43,6)               |
| Mäßig differenziert                                                          | 315 (38,6)                 | 285 (35,0)               |
| Gut differenziert                                                            | 49 (6,0)                   | 39 (4,8)                 |
| Unbekannt                                                                    | 114 (14,0)                 | 124 (15,2)               |
| <b>Primärer Zelltyp, n (%)</b>                                               |                            |                          |
| Duktal                                                                       | 753 (92,3)                 | 761 (93,4)               |
| Lobulär                                                                      | 45 (5,5)                   | 34 (4,2)                 |
| Tubulär/Kribriform                                                           | 5 (0,6)                    | 9 (1,1)                  |
| Muzinös                                                                      | 4 (0,5)                    | 6 (0,7)                  |
| Medullär                                                                     | 3 (0,4)                    | 2 (0,2)                  |
| Unbekannt                                                                    | 6 (0,7)                    | 3 (0,4)                  |
| <b>Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung (Monate)</b>                    |                            |                          |
| Patientinnen mit auswertbaren Angaben                                        | 815                        | 815                      |
| MW (SD)                                                                      | 23,75 (7,86)               | 23,63 (7,34)             |
| Median                                                                       | 21,72                      | 22,28                    |
| Min; Max                                                                     | 7,7; 71,3                  | 7,8; 67,0                |
| <b>Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie, n (%)</b> |                            |                          |
| Gleichzeitig mit der Chemotherapie                                           | 506 (62,0)                 | 508 (62,3)               |
| Sequenziell zu der Chemotherapie                                             | 310 (38,0)                 | 307 (37,7)               |

| ExteNET                                                                           | Neratinib<br>N=816 | Placebo<br>N=815 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| <b>Art der vorangegangenen Chemotherapie, n (%)</b>                               |                    |                  |
| Anthrazyklin plus Taxan                                                           | 534 (65,4)         | 543 (66,6)       |
| Taxan alleine                                                                     | 197 (24,1)         | 192 (23,6)       |
| Anthrazyklin alleine                                                              | 84 (10,3)          | 78 (9,6)         |
| Anthrazyklin- und Taxan-frei                                                      | 1 (0,1)            | 2 (0,2)          |
| <b>Vorangegangene Radiotherapie, n (%)</b>                                        |                    |                  |
| Ja                                                                                | 648 (79,4)         | 671 (82,3)       |
| Nein                                                                              | 168 (20,6)         | 144 (17,7)       |
| <b>Vorangegangene Operation, n (%)</b>                                            |                    |                  |
| Mastektomie                                                                       | 530 (65,0)         | 510 (62,6)       |
| Brusterhaltende Operation                                                         | 285 (34,9)         | 305 (37,4)       |
| Unbekannt                                                                         | 1 (0,1)            | 0                |
| <b>Vorangegangene endokrine Therapie, n (%)</b>                                   |                    |                  |
| Ja                                                                                | 772 (94,6)         | 774 (95,0)       |
| Nein                                                                              | 44 (5,4)           | 41 (5,0)         |
| <b>Vorangegangene neoadjuvante Therapie<sup>a</sup>, n (%)</b>                    |                    |                  |
| Ja                                                                                | 190 (23,3)         | 217 (26,6)       |
| Nein                                                                              | 626 (76,7)         | 598 (73,4)       |
| <b>Zeit zwischen der letzten Trastuzumab-Therapie und Randomisierung (Monate)</b> |                    |                  |
| MW (SD)                                                                           | 6,76 (6,40)        | 6,85 (6,27)      |
| Median                                                                            | 4,39               | 4,80             |
| Min; Max                                                                          | 0,2; 30,9          | 0,3; 24,3        |
| <b>Zeit zwischen der letzten Trastuzumab-Therapie und Randomisierung, n (%)</b>   |                    |                  |
| <1 Jahr                                                                           | 670 (82,1)         | 664 (81,5)       |
| ≥1 Jahr                                                                           | 146 (17,9)         | 151 (18,5)       |
| <b>Dauer der vorangegangenen adjuvanten Trastuzumab-Therapie (Monate)</b>         |                    |                  |
| Patientinnen mit auswertbaren Angaben                                             | 811                | 813              |
| MW (SD)                                                                           | 10,94 (2,81)       | 10,87 (2,64)     |
| Median                                                                            | 11,47              | 11,43            |
| Min; Max                                                                          | 1,4; 46,9          | 1,4; 24,0        |
| <b>Dauer der vorangegangenen adjuvanten Trastuzumab-Therapie, n (%)</b>           |                    |                  |
| Patientinnen mit auswertbaren Angaben                                             | 811                | 813              |
| ≤1 Jahr                                                                           | 649 (80,0)         | 659 (81,1)       |

| <b>ExteNET</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| >1 Jahr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 162 (20,0)                 | 154 (18,9)               |
| <p>Die Angaben in dieser Tabelle beziehen sich – soweit nicht explizit anders angegeben – auf die im Tabellenkopf angegebene Anzahl der Patientinnen (N).</p> <p>a: Patientinnen, die eine vorangegangene neoadjuvante Therapie erhalten hatten, konnten nur dann eingeschlossen werden, wenn nach Abschluss der Neoadjuvantanz ein invasiver Residualtumor im Bereich der Brust und/oder der Axilla vorlag. Patientinnen, die unter der Neoadjuvantanz eine pathologische Komplettremission im Bereich der Brust und Axilla erreichten oder bei denen lediglich ein duktales in-situ Karzinom im Bereich der Brust bei gleichzeitiger pathologischer Komplettremission im Bereich der Axilla vorlag, waren ausgeschlossen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Co-operative of Oncology Group Performance Status; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> |                            |                          |

Tabelle 4-11: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| <b>ExteNET</b>                                                | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Patientendisposition, n (%)</b>                            |                            |                          |
| <b>Randomisiert<br/>= primäre Analysepopulation</b>           | <b>816</b>                 | <b>815</b>               |
| <b>Behandlung erhalten<br/>= Safety-Population</b>            | <b>807</b>                 | <b>808</b>               |
| Behandlung beendet                                            | 807                        | 808                      |
| Part A der Studie beendet                                     | 816                        | 815                      |
| <b>Gründe für die Beendigung der Behandlung, n (%)</b>        |                            |                          |
| Behandelte Patientinnen                                       | 807                        | 808                      |
| Behandlungsphase abgeschlossen                                | 483 (59,9)                 | 672 (83,2)               |
| Unerwünschtes Ereignis                                        | 212 (26,3)                 | 38 (4,7)                 |
| Patientenwunsch                                               | 79 (9,8)                   | 46 (5,7)                 |
| Protokollverletzung                                           | 10 (1,2)                   | 9 (1,1)                  |
| Krankheitsprogression/Rezidiv                                 | 6 (0,7)                    | 31 (3,8)                 |
| Lost-to-follow-up                                             | 4 (0,5)                    | 0                        |
| Andere                                                        | 13 (1,6)                   | 12 (1,5)                 |
| <b>Gründe für die Beendigung von Part A der Studie, n (%)</b> |                            |                          |
| Randomisierte Patientinnen                                    | 816                        | 815                      |
| Part A der Studie abgeschlossen                               | 639 (78,3)                 | 679 (83,3)               |
| Patientenwunsch                                               | 105 (12,9)                 | 77 (9,4)                 |
| Lost-to-follow-up                                             | 25 (3,1)                   | 15 (1,8)                 |
| Tod                                                           | 9 (1,1)                    | 11 (1,3)                 |
| Prüfarztentscheidung                                          | 5 (0,6)                    | 3 (0,4)                  |

| <b>ExteNET</b>            | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Abbruch durch den Sponsor | 0                          | 4 (0,5)                  |
| Screening Failure         | 0                          | 1 (0,1)                  |
| Andere                    | 32 (3,9)                   | 25 (3,1)                 |
| Fehlende Angabe           | 1 (0,1)                    | 0                        |

Tabelle 4-12: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| <b>ExteNET</b>                                                               | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Behandlungsdauer (Monate)<sup>a</sup></b>                                 |                            |                          |
| Behandelte Patientinnen                                                      | 807                        | 808                      |
| MW (SD)                                                                      | 8,06 (4,93)                | 10,70 (2,90)             |
| Median                                                                       | 11,53                      | 11,86                    |
| Min; Max                                                                     | 0,0; 13,3                  | 0,1; 13,2                |
| <b>Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate)<sup>b</sup></b>            |                            |                          |
| Randomisierte Patientinnen                                                   | 816                        | 815                      |
| MW (SD)                                                                      | 23,84 (8,66)               | 24,80 (6,65)             |
| Median                                                                       | 24,64                      | 24,71                    |
| Min; Max                                                                     | 0,0; 51,2                  | 0,1; 53,7                |
| <b>Beobachtungsdauer für Rezidive (Monate)<sup>b</sup></b>                   |                            |                          |
| Randomisierte Patientinnen                                                   | 816                        | 815                      |
| MW (SD)                                                                      | 19,97 (7,87)               | 21,13 (6,51)             |
| Median                                                                       | 23,95                      | 23,98                    |
| Min; Max                                                                     | 0,0; 24,9                  | 0,0; 24,9                |
| <b>Beobachtungsdauer für Zeit bis zur Folgetherapie (Monate)<sup>b</sup></b> |                            |                          |
| Randomisierte Patientinnen                                                   | 816                        | 815                      |
| MW (SD)                                                                      | 23,47 (8,78)               | 24,08 (7,23)             |
| Median                                                                       | 24,57                      | 24,61                    |
| Min; Max                                                                     | 0,0; 51,2                  | 0,1; 53,7                |
| <b>Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS (Monate)<sup>c</sup></b>                  |                            |                          |
| Patientinnen mit mindestens einer Erhebung                                   | 776                        | 791                      |
| MW (SD)                                                                      | 7,11 (4,73)                | 9,24 (3,83)              |

| <b>ExteNET</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8,77                       | 11,56                    |
| Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,0; 13,6                  | 0,0; 13,7                |
| <b>Beobachtungsdauer für FACT-B (Monate)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                          |
| Patientinnen mit mindestens einer Erhebung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 776                        | 791                      |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 7,07 (4,75)                | 9,21 (3,85)              |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8,76                       | 11,53                    |
| Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,0; 13,6                  | 0,0; 13,7                |
| <b>Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse (Monate)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                            |                          |
| Behandelte Patientinnen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 807                        | 808                      |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8,98 (4,93)                | 11,62 (2,90)             |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 12,45                      | 12,78                    |
| Min; Max                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,0; 14,3                  | 1,1; 14,1                |
| a: (Datum der letzten Behandlung – Datum der ersten Behandlung + 1) / 30,4375<br>b: (Datum des Ereignisses oder der Zensierung – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375<br>c: (Datum der letzten Erhebung – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375<br>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer;<br>Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala |                            |                          |

*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.*

### **Charakterisierung der eingeschlossenen Studie**

Die zulassungsbegründende Studie ExteNET ist eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Neratinib im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit frühem HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom nach adjuvanter Therapie mit Trastuzumab (extendedes adjuvantes Setting). Einzuschließende Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert und erhielten entweder einmal täglich Neratinib oder Placebo für ein Jahr.

Patientinnen der Studie ExteNET nahmen Neratinib in einer Dosierung von 240 mg oral einmal täglich oder Placebo jeweils zusammen mit Nahrung ein. Die Dosis konnte in Schritten von 40 mg auf eine minimale Dosierung von 120 mg reduziert werden. Patientinnen, die die Dosierung von 120 mg nicht vertrugen, mussten die Behandlung abbrechen.

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach HR-Status (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ), Nodal-Status (1-3 versus 4 oder mehr positive Lymphknoten<sup>14</sup>) und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (gleichzeitig mit versus sequenziell zu der Chemotherapie).

Nach einer 28-tägigen Screening-Phase wurden die Patientinnen für ein Jahr behandelt und traten anschließend in die Follow-up-Phase ein. Gemäß dem ursprünglichen Protokoll sollten die Patientinnen bis zu fünf Jahre nach Randomisierung nachbeobachtet werden. Mit dem globalen Amendment 9 (Oktober 2011) wurde die Follow-up-Phase zunächst verkürzt, so dass die Studiendauer nur noch zwei Jahre umfassen sollte. Im Zuge des globalen Amendments 13 (Januar 2014) und nach der Übernahme des Arzneimittels durch die PUMA Biotechnology Inc. (Los Angeles, USA) wurde diese Entscheidung revidiert und Patientinnen, welche die Studie unter Amendment 9 bereits beendet hatten, wurden um ihre erneute Einwilligung zur Nachbeobachtung ihres Krankheitsstatus und des Überlebens gebeten. Die Studie wurde daraufhin in drei Teile gegliedert:

- Part A – Studienphase von Randomisierung bis zwei Jahre nach Randomisierung: Alle innerhalb dieser Studienphase gesammelten Daten dienen der primären Analyse der Studie.
- Part B – Follow-up-Phase von zwei bis fünf Jahre nach Randomisierung: Die Erhebung der Daten in dieser Studienphase dient der Untersuchung der Wirksamkeit der Behandlung bezüglich des krankheitsfreien Überlebens über einen verlängerten Zeitraum (im Rahmen des Dossiers über den Endpunkt Rezidive abgebildet). Im Rahmen der Studie wurden sämtliche statistische Auswertungen auf Basis der in dieser Studienphase erhobenen Daten als Sensitivitätsanalysen betrachtet.
- Part C – Langzeit-Follow-up-Phase: Die Datenerhebung wird bis zum Zeitpunkt der Beobachtung des 248. Todesfalls fortgesetzt, zu welchem auch die Auswertung des Endpunkts OS durchgeführt wird.

Dem ursprünglichen Protokoll entsprechend, waren während der Behandlungsphase neben den Untersuchungen zum Screening, Tag 1 und Tag 7, Visiten nach ein, drei, sechs, neun und 12 Monaten vorgesehen. In den beiden folgenden Jahren sollten alle vier Monate und anschließend bis zum Ende der Beobachtung alle sechs Monate Visiten durchgeführt werden. Aufgrund der zwischenzeitlichen Verkürzung der Nachbeobachtungsdauer (Amendment 9) konnten die zunächst geplanten regelmäßigen Visiten in der Follow-up-Phase nicht mehr umgesetzt werden. Die Erhebung der Daten für Part B und C erfolgt daher im Rahmen von routinemäßigen Nachkontrollen, deren Regelmäßigkeit vom behandelnden Arzt vorgegeben wird. Für Studienauswertungen wurden die Daten ab diesem Zeitpunkt aus den Patientenakten entnommen.

---

<sup>14</sup> Vor Amendment 3 wurden auch Patientinnen mit nodal-negativer Erkrankung, deren Tumor zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Größe von  $\geq 1,0$  cm aufwies, eingeschlossen; Nodal-Status 0 war ein Stratum.

Die Studie ExteNET startete am 09.07.2009 mit dem Einschluss der ersten Patientin. Datenschnitt für die primäre Analyse (Part A) war der 07.07.2014. In der Analyse wurden alle verfügbaren Daten, die innerhalb von zwei Jahren und 28 Tagen erhoben wurden, berücksichtigt. Auf Basis dieses Datenschnitts erfolgte eine Auswertung aller Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte sowie der patientenberichteten Endpunkte. Eine Erhebung von Daten zu Verträglichkeit (UE), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (FACT-B) war über diesen Zeitpunkt hinaus gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen. Auf Nachfrage von EMA und FDA wurde am 15.04.2016 ein weiterer Datenschnitt durchgeführt. Neben einer Interimsanalyse der bis zu diesem Zeitpunkt in Part B der Studie erhobenen Daten erfolgte auch ein Update der primären Analyse der Wirksamkeitsendpunkte. Das Update sollte der Untersuchung der Drop-out-Raten in der primären Analyse dienen. Dabei wurden nachgetragene Daten berücksichtigt und eine zur primären Analyse abweichende Zensierungsregel angewendet. Im vorliegenden Modul werden Ergebnisse der beschriebenen Datenschnitte von 2014 und 2016 sowie des aktuellsten verfügbaren Datenschnitts vom 01.03.2017, der für eine weitere Interimsanalyse für Part B sowie für ein erneutes Update der primären Analyse herangezogen wurde, berichtet. Eine Übersicht aller durchgeführten Datenschnitte ist in Tabelle 4-13 zu finden.

Tabelle 4-13: Zweck der durchgeführten Datenschnitte der Studie ExteNET und Darstellung im Dossier

| Wirksamkeitsendpunkte <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Patientenberichtete Endpunkte <sup>b</sup> | Verträglichkeitsendpunkte      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Primär relevanter Datenschnitt für die Nutzenbewertung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                            |                                |
| 07.07.2014:<br>Primäre Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 07.07.2014:<br>Primäre Analyse             | 07.07.2014:<br>Primäre Analyse |
| <b>Ergänzende Datenschnitte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                            |                                |
| 15.04.2016:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Update der primären Analyse</li> <li>Interimsanalyse für Part B</li> </ul> 01.03.2017:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Update der primären Analyse</li> <li>Update der Interimsanalyse für Part B</li> </ul>                                                                                                                                                                                        | -                                          | -                              |
| <p>a: Rezidive, Zeit bis zur Folgetherapie; die finale Auswertung des Wirksamkeitsendpunktes OS ist gemäß Protokoll nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant, eine Interimsanalyse wird ggf. durchgeführt, nachdem ca. 124 Todesfälle beobachtet wurden.</p> <p>b: EQ-5D VAS, FACT-B</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; OS: Gesamtüberleben; VAS: Visuelle Analogskala</p> |                                            |                                |

### Operationalisierung und Umsetzung der zVT

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie erfolgt die Nachsorge von Patienten nach Abschluss der primären lokoregionären Therapie (entsprechend beobachtendem Abwarten) wie folgt (25):



- Nach Abschluss an die individuelle lokoregionäre Primärbehandlung gehen die Patienten in die Nachsorge über. Zu dieser zählen Anamnese, körperliche Untersuchung, ärztliche Beratung, Betreuung und Begleitung sowie bildgebende Diagnostik zur Erkennung eines lokal- und lokoregionären Rezidivs und eines kontralateralen Mammakarzinoms. Fällt der Befund auffälligem aus, soll die Nachsorge symptomorientiert konzipiert werden.
- Zur Detektion von lokal- und lokoregionären Rezidiven und kontralateralen Karzinomen sollte in die bildgebende Diagnostik auch die jährliche Mammographie und qualitätsgesicherte Sonographie eingeschlossen werden.
- Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik (Röntgen-Thorax, Knochenszintigraphie, CT, PET, MRT, Blutbildbestimmung, Serumbiochemie oder Tumormarkerbestimmung) sind Teil der Metastasendiagnostik, nicht zur Standard-Nachsorge. Diese diagnostischen Verfahren sind daher nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert.
- In den ersten drei Jahren nach der lokalen Primärtherapie sollten die Nachsorgeuntersuchungen vierteljährlich erfolgen. Anschließend können sie im 4. und 5. Jahr auf einen halbjährlichen und ab dem 6. Jahr auf einen jährlichen Rhythmus reduziert werden. Jährliche Früherkennungsuntersuchungen sind miteinzuschließen.
- Essenzieller Bestandteil der Nachsorge ist die stetige Motivation der Patientin zur regelmäßigen Einnahme der zur adjuvanten Therapie verordneten Medikamente, insbesondere der endokrinen Therapie (z. B. Tamoxifen oder Aromatasehemmer). Hierzu zählt auch die eingehende Befragung der Patienten nach Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen der Therapie, wobei auftretende Beschwerden mit geeigneten Maßnahmen zu behandeln sind. Durch einen Wechsel der endokrinen Behandlung kann ein vorzeitiger Therapieabbruch verhindert werden.

Die aktuelle DGHO-Leitlinie ist konsistent zu den zuvor beschriebenen Vorgaben der S3-Leitlinie (27).

Alle oben geschilderten Punkte sind in der Studie ExteNET adäquat berücksichtigt (siehe Tabelle 4-14). So sind die von der Leitlinie geforderten Nachuntersuchungsintervalle durch die Visitenplanung der Studie abgedeckt. Im Screening der Studie war eine Basisbildgebung (inkl. CT/MRT/Ultraschall Thorax/Abdomen, eine Skelettszintigraphie, ein Thorax-Röntgen sowie eine Mammographie) vorgesehen. Nachfolgend erfolgte eine jährliche Mammographie; weitere Bildgebungen erfolgten nach klinischer Indikation. Ebenso waren die in der Leitlinie geforderten ärztlichen Befragungen zum Gesundheitszustand, der Therapieverträglichkeit, die körperlichen Untersuchungen sowie die Medikamentenanamnese entsprechend Teil des Visitenplans. Somit ist die zVT beobachtendes Abwarten im Placebo-Arm der Studie ExteNET adäquat operationalisiert und kann für den zVT-Vergleich im Rahmen des Dossiers herangezogen werden.

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

Tabelle 4-14: Auszug aus dem Visitenplan der Studie ExteNET

| Studienprozeduren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Screening  | Behandlungsphase                                                                       |    |       |     |     |     |     |              | Follow-up-Phase                    |                                               |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-----|-----|-----|-----|--------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tage       | Tag                                                                                    |    | Monat |     |     |     |     |              | Post Randomisierung                |                                               |                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -28 bis -1 | 1                                                                                      | 7  | 1     | 2   | 3   | 6   | 9   | 12/<br>Final | 2-Jahres-<br>Follow-up<br>(Part A) | 2- bis 5-<br>Jahres-<br>Follow-up<br>(Part B) | Langzeit<br>Follow-up<br>(Part C) |
| Zeitfenster (Tage)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            | -3 <sup>a</sup>                                                                        | ±3 | ±3    | ±10 | ±10 | ±14 | ±14 | ±14          | ±28                                | ±90                                           |                                   |
| Klinische Untersuchung inkl. ECOG-PS und Vitalparameter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | X          | X                                                                                      |    | X     |     | X   | X   | X   | X            | X                                  |                                               |                                   |
| CT/MRT/Ultraschall Thorax/Abdomen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | X          | Nach klinischer Indikation (dies umfasst neu auftretende klinische Anzeichen/Symptome) |    |       |     |     |     |     |              |                                    |                                               |                                   |
| Skelettszintigraphie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | X          | Nach klinischer Indikation (dies umfasst neu auftretende klinische Anzeichen/Symptome) |    |       |     |     |     |     |              |                                    |                                               |                                   |
| Thorax-Röntgen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | X          |                                                                                        |    |       |     |     |     |     |              |                                    |                                               |                                   |
| Mammographie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | X          | Alle 12 Monate                                                                         |    |       |     |     |     |     |              | X                                  |                                               |                                   |
| Follow-up DFS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                                                                                        |    |       |     |     |     |     |              | X <sup>b</sup>                     | X <sup>b,c</sup>                              |                                   |
| Follow-up OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                                                                                        |    |       |     |     |     |     |              | X <sup>b</sup>                     | X <sup>b,c</sup>                              | X <sup>c</sup>                    |
| <p>Quelle: Puma Biotechnology Incl. Studienprotokoll ExteNET, Amendment 13 (16.01.2014).</p> <p>Konsistenz mit den Definitionen zum Follow-up aus der S3- und DGHO-Leitlinie sind grau hinterlegt.</p> <p>a: Start der Studienbehandlung innerhalb von 3 Tagen nach Randomisierung; zur Randomisierung mussten alle Screening-Prozeduren abgeschlossen sein.</p> <p>b: Follow-up bezüglich Wirksamkeit und Überleben (für einen Zeitraum von ca. 2 Jahren nach Randomisierung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen zum Überleben ca. alle 6 Monate</li> <li>• Zudem Erhebung der ersten nachfolgenden Anti-Tumorbehandlung nach Ende der Behandlungsphase</li> <li>• Für Patientinnen, die die Behandlungsphase nicht wegen peripherem Rezidiv beendet haben, sowie für Patientinnen die die gesamte 1-Jahres-Behandlungsphase beendet haben <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Körperliche Untersuchung bis zum Auftreten eines peripheren Rezidivs alle 4 Monate für 2 Jahre</li> <li>○ Mammographie alle 12 Monate (± 3 Monate)</li> <li>○ Überlebensinformation alle 6 Monate (Fortsetzung auch nach Auftreten eines Rezidivs)</li> <li>○ Erhebung der ersten nachfolgenden Anti-Tumorbehandlung</li> <li>○ Ggf. weitere, durch den Sponsor initiierte Kontaktaufnahmen zur Erhebung des Überlebensstatus</li> </ul> </li> </ul> <p>c: Das Follow-up bezüglich Rezidiv und Überleben zwischen Jahr 2 und 5 sowie nach Jahr 5 erfolgt auf Basis der medizinischen Aufzeichnung der Patienten (Patienten die diesem Follow-up zustimmten).</p> <p>CT: Computertomographie; DFS: Krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status; MRT: Magnetresonanztomographie; OS: Gesamtüberleben</p> |            |                                                                                        |    |       |     |     |     |     |              |                                    |                                               |                                   |

### Charakterisierung der Studienpopulation und Patientendisposition

In die Studie einzuschließende Patientinnen mussten volljährig sein, einen ECOG-PS von 0 oder 1 und ein histologisch bestätigtes Adenokarzinom der Brust aufweisen, welches als HER2-positiv identifiziert sein musste. Weiterhin musste der HR-Status des Primärtumors vor Studienbeginn bekannt sein; eingeschlossen wurden sowohl ER- und/oder PgR-positive als auch ER- und PgR-negative Patientinnen. Die Patientinnen mussten sich einer adäquaten operativen Behandlung des primären Mammakarzinoms unterzogen haben (vorangegangene Mastektomie oder brusterhaltende Operation), wobei die Schnittränder frei von invasivem Tumor sowie duktalem in-situ Karzinom sein mussten. Patientinnen mit positiver Sentinel-lymphknotenbiopsie mussten anschließend eine Axilladisektion erhalten haben. Die vorangegangene adjuvante Trastuzumab-Therapie<sup>15</sup> musste abgeschlossen sein, wobei die Gabe der letzten Dosis weniger als ein Jahr vor Randomisierung stattgefunden haben musste<sup>16</sup>. Ein weiteres wesentliches Einschlusskriterium war das Vorliegen eines primären Mammakarzinoms im Stadium II bis IIIc gemäß Staging-Kriterien des American Joint Committee on Cancer mit positivem Nodal-Status in der Axilla<sup>17</sup>. Patientinnen, die eine vorangegangene neoadjuvante Therapie erhalten hatten, konnten nur dann eingeschlossen werden, wenn nach Abschluss der Neoadjuvanz ein invasiver Residualtumor im Bereich der Brust und/oder Axilla vorlag<sup>18</sup>.

Patientinnen mit klinischem oder radiologischem Nachweis eines lokalen oder regionalen Rezidivs der Erkrankung oder metastasierter Erkrankung vor oder zum Zeitpunkt des Studieneintritts wurden ausgeschlossen. Weitere Hauptausschlussgründe waren eine gegenwärtige Behandlung mit einer Chemo-, Strahlen-, Immun- oder Biologika-Therapie zur Behandlung des Mammakarzinoms, jegliche vorangegangene Bestrahlungen des Mediastinums (Ausnahme: eine vorherige Bestrahlung der Lymphknoten im Bereich der A. mammaria interna im Rahmen der aktuellen Therapie des Mammakarzinoms war erlaubt), das Vorliegen eines metachronen invasiven oder metachronen DCIS-Mammakarzinoms, sowie eine vorangegangene Therapie mit einem anderen HER1- und/oder HER2-Inhibitor als Trastuzumab.

Von den insgesamt 3278 gescreenten Patientinnen wurden 2840 in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Neratinib bzw. Placebo randomisiert.

---

<sup>15</sup> Falls die (post-neo-)adjuvante Therapie mit Trastuzumab für weniger als zwölf Monate erfolgte, mussten mindesten acht Dosen im wöchentlichen bzw. drei Dosen im drei-wöchentlichen Schema verabreicht worden sein; zudem durfte die Patientin in diesem Fall nicht für eine weitere Trastuzumab-Therapie geeignet sein (entweder weil das geplante Therapieregime abgeschlossen war oder weil die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen werden musste).

<sup>16</sup> Vor Amendment 3 musste die vorherige (post-neo-)adjuvante Therapie mit Trastuzumab seit weniger als zwei Jahren abgeschlossen worden sein.

<sup>17</sup> Vor Amendment 3 wurden auch Patientinnen mit Stadium I und nodal-negativer Erkrankung, deren Tumor zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Größe von  $\geq 1,0$  cm aufwies, eingeschlossen.

<sup>18</sup> Das Einschlusskriterium trat mit Amendment 5 in Kraft und besagt weiterhin, dass Patientinnen, die unter der Neoadjuvanz eine pathologische Komplettremission im Bereich der Brust und Axilla erreichten oder bei denen lediglich ein duktales in-situ Karzinom im Bereich der Brust bei gleichzeitiger pathologischer Komplettremission im Bereich der Axilla vorlag, auszuschließen waren.

Da sich die Zulassung von Neratinib auf Patienten mit HR-positivem Brustkrebs beschränkt, wird im vorliegenden Dossier die Studienteilpopulation der Patientinnen mit HR-positivem Primärtumor, welche somit die für die Nutzenbewertung relevante Population darstellt, betrachtet. Von allen randomisierten Patientinnen weisen 1.631 Patientinnen einen positiven HR-Status auf, wovon 816 Patientinnen in den Neratinib-Arm und 815 Patientinnen in den Placebo-Arm randomisiert wurden. Weiterhin ist die Anwendung von Neratinib auf Patienten beschränkt, deren adjuvante Trastuzumab-Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist. Da die Einschlusskriterien der Studie ExteNET erst mit Inkrafttreten von Amendment 3 auf diese Einschränkung angepasst wurden, wurden zunächst auch Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie bereits  $\geq 1$  Jahre zurücklag, in die Studie randomisiert. Der Anteil dieser Patientinnen unter den HR-positiven Patientinnen liegt jedoch in beiden Behandlungsarmen unter 20% (Neratinib vs. Placebo: 18% vs. 19%), so dass die Studienpopulation nicht weiter eingeschränkt wird (4).

Nachfolgend wird die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie ExteNET anhand verfügbarer Baseline-Charakteristika beschrieben (siehe auch Tabelle 4-10).

Das mediane Alter der Patientinnen im Neratinib-Arm lag zu Studienbeginn bei 51 Jahren. Die Patientinnen des Placebo-Arms waren zu Studienbeginn im Median 52 Jahre alt. Sowohl im Neratinib-Arm als auch im Placebo-Arm wurde der größte Anteil der Patientinnen in Europa behandelt (48% vs. 49%). Der Großteil der Patientinnen des Neratinib-Arms wie auch des Placebo-Arms ist kaukasischer Ethnie (85% vs. 83%).

Jeweils 33% der Patientinnen beider Arme hatten zu Studienbeginn T-Stadium T1. Im Neratinib-Arm wiesen 41% der Patientinnen und im Placebo-Arm 38% der Patientinnen T-Stadium T2 auf. Ein T-Stadium  $\geq T3$  hatten in beiden Armen je 9% der Patientinnen. Bei 17% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 20% der Patientinnen im Placebo-Arm war das T-Stadium zu Studienbeginn unbekannt. In beiden Armen wiesen 23% der Patientinnen einen Nodal-Status von 0 positiven Lymphknoten auf; je 48% der Patientinnen hatten 1-3 positive Lymphknoten und je 29% der Patientinnen hatten  $\geq 4$  positive Lymphknoten zu Studienbeginn. Sowohl im Neratinib-Arm als auch im Placebo-Arm wiesen die meisten Patientinnen ein Mammakarzinom im Stadium II auf (43% vs. 40%). Rund 30% der Patientinnen beider Arme befanden sich im Krankheitsstadium III und jeweils etwas über 10% der Patientinnen waren in Stadium I. Im Neratinib-Arm war das Krankheitsstadium von 17% der Patientinnen und im Placebo-Arm von 19% der Patientinnen zu Studienbeginn unbekannt. Etwa die Hälfte der Patientinnen des Neratinib-Arms wie auch des Placebo-Arms war zu Studienbeginn prämenopausal. Die Patientinnen beider Arme wiesen nahezu alle einen ECOG-PS von 0 auf (94% vs. 91%). In beiden Armen hatten die Patientinnen vorrangig eine schlecht (41% vs. 44%) oder moderat differenzierte Histologie (39% vs. 35%). Bei 14% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 15% der Patientinnen im Placebo-Arm war der histologische Differenzierungsgrad zu Studienbeginn unbekannt. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen beider Arme wies ein duktales Karzinom auf (92% vs. 93%). Sowohl bei den Patientinnen im Neratinib-Arm als auch bei den Patientinnen im Placebo-Arm liegt die mediane Zeit zwischen der Diagnose und der Randomisierung bei 22 Monaten.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen beider Behandlungsarme erhielt die vorangegangene Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie (jeweils 62%), während alle anderen Patientinnen die Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie verabreicht bekamen (jeweils 38%). Sowohl im Neratinib-Arm als auch im Placebo-Arm erhielt der Großteil der Patientinnen eine Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklin plus Taxan (65% vs. 67%). Eine Chemotherapie mit einem Taxan allein erhielten je 24% der Patientinnen beider Arme und je 10% der Patientinnen beider Arme erhielten eine Anthrazyklin-Monotherapie. Im Neratinib-Arm waren 80% der Patientinnen und im Placebo-Arm 82% der Patientinnen vorbestrahlt. Einer Mastektomie hatten sich 65% der Patientinnen im Neratinib-Arm und 63% der Patientinnen im Placebo-Arm unterzogen; der jeweils verbleibende Anteil der Patientinnen (35% vs. 37%) unterzog sich einer brusterhaltenden Operation. Nahezu alle Patientinnen beider Arme hatten bereits eine endokrine Therapie erhalten (jeweils 95%). Etwa ein Viertel der Patientinnen beider Behandlungsarme war neoadjuvant vorbehandelt (23% vs. 27%). Bei dem Großteil der Patientinnen beider Behandlungsarme lag die Zeit zwischen der letzten Trastuzumab-Therapie und der Randomisierung unter einem Jahr (jeweils 82%); die mediane Zeit zwischen der letzten Trastuzumab-Therapie und der Randomisierung lag bei 4,4 Monaten im Neratinib- und bei 4,8 Monaten im Placebo-Arm. Im Median waren die Patientinnen des Neratinib-Arms 11,5 Monate und die Patientinnen des Placebo-Arms 11,4 Monate mit der (post-neo-)adjuvanten Trastuzumab-Therapie vorbehandelt; der Großteil der Patientinnen beider Arme wurde maximal ein Jahr adjuvant mit Trastuzumab vorbehandelt (80% vs. 81%).

Insgesamt kann hinsichtlich aller aufgeführten Aspekte von einer Balance zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgegangen werden.

Im Rahmen des Dossiers wurden Wirksamkeitsendpunkte auf Basis der oben charakterisierten Population aller randomisierten, HR-positiven Patientinnen ausgewertet (im Weiteren als primäre Analysepopulation bezeichnet). In diesen Analysen wurden die Patientinnen gemäß der Behandlung, zu welcher sie randomisiert wurden, berücksichtigt, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten.

Im Neratinib-Arm erhielten 807 und im Placebo-Arm 808 Patientinnen der primären Analysepopulation mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (siehe Tabelle 4-11). Diese behandelten Patientinnen bilden die für die Nutzenbewertung relevante Safety-Population auf deren Basis alle Verträglichkeitsendpunkte ausgewertet wurden. Hierbei wurden die Patientinnen in den Analysen gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (07.07.2014) hatten bereits alle Patientinnen die Behandlung sowie Part A der Studie beendet. Im Neratinib-Arm hatten 60% der Patientinnen und im Placebo-Arm 83% der Patientinnen die Behandlungsphase vollständig abgeschlossen. Weitere 26% der Patientinnen im Neratinib-Arm brachen die Behandlung aufgrund von UE ab. Der Anteil der Patientinnen im Placebo-Arm, der die Behandlung aufgrund von UE abbrach, liegt bei 5%. Der überwiegende Anteil der Patientinnen beider Arme hatte Part A der Studie regulär abgeschlossen (78% vs. 83%). Im Neratinib-Arm brachen 13% der Patientinnen und im Placebo-Arm 9% der Patientinnen die Studie auf eigenen Wunsch hin ab. Für weitere Details siehe Tabelle 4-11.

**Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

Die mediane Behandlungsdauer betrug zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (07.07.2014) im Neratinib-Arm 11,5 und im Placebo-Arm 11,9 Monate. Bei Betrachtung des Mittelwerts der Behandlungsdauer zeigt sich jedoch ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von 2,6 Monaten.

Für alle Wirksamkeitsendpunkte ergaben sich jeweils eine für beide Behandlungsarme konsistente mediane Beobachtungsdauer von rund 25 Monaten (OS, Zeit bis zur Folgetherapie) bzw. 24 Monaten (Rezidive). Im Mittel wurden die Patientinnen des Neratinib-Arms jedoch um ca. einen Monat kürzer beobachtet als die Patientinnen im Placebo-Arm.

Deutlich abweichende Beobachtungszeiten zeigten sich für die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-B. Hinsichtlich beider Endpunkte wurden die Patientinnen des Neratinib-Arms im Median 8,8 Monate (im Mittel 7,1 Monate) beobachtet. Im Placebo-Arm ergab sich eine mediane Beobachtungsdauer von 11,6 Monaten für die EQ-5D VAS und von 11,5 Monaten für den FACT-B (im Mittel jeweils 9,2 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt UE betrug im Neratinib-Arm 12,5 Monate und im Placebo-Arm 12,8 Monate. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Beobachtungszeiten der beiden Behandlungsarme zeigt sich anhand des Mittelwerts: Die Patientinnen des Neratinib-Arms wurden im Mittel 9,0 Monate beobachtet, die Patientinnen des Placebo-Arms 11,6 Monate.

Entsprechend werden für binäre Daten primär Ereigniszeitanalysen zur Nutzenbewertung herangezogen. Für weitere Details siehe Tabelle 4-12.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag**

Die HR-positive Population der Studie ExteNET bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation erwachsener Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium ab, die zuvor eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie erhalten hat.

Bei der multizentrischen Studie ExteNET sind 36 deutsche Studienzentren beteiligt, knapp 50% aller teilnehmenden Zentren befinden sich in Europa. Der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen der Studie ExteNET behandelt wird (ca. 85% in Europa und Nordamerika), ist mit dem in Deutschland vergleichbar. Mit einem Anteil von 84% ist der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen zudem kaukasischer Ethnie, womit die Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. In die Studie wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen. Dennoch spiegelt dies die Situation in der deutschen Bevölkerung weitestgehend wider, da Männer lediglich einen Anteil von <1% aller Neuerkrankungen ausmachen (48).

Um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext weiter zu untersuchen, lassen sich die Daten der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma heranziehen. Im zweijährigen Abstand werden dabei Daten von Patientinnen mit

frühem und metastasiertem Mammakarzinom in Deutschland gesammelt, um deren aktuelle Versorgungslage abzubilden (49). In die Erhebung gehen Daten von onkologischen und gynäkologischen Zentren zur Analyse der Versorgungsstruktur, der Diagnose und Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinom ein. Durch das regelmäßige Update der Studie werden zudem Beobachtungen zu Entwicklungen und Tendenzen in der Therapiestruktur ermöglicht.

In der Analyse der Therapie des frühen Mammakarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 lag das durchschnittliche Alter der Patientinnen unter (post-neo-)adjuvanter Therapie bei 57 Jahren, in der ExteNET betrug das mittlere Alter zu Baseline ca. 51 Jahre. Bei der Primärdiagnose hatten laut AGO-Auswertung 24% einen Tumor im UICC-Stadium I, 56% Stadium II und 20% einen Stadium III-Tumor. In der Studie ExteNET war die Verteilung der Tumorstadien zu Baseline ähnlich. Der größte Anteil der Patientinnen hatte einen Tumor im Stadium II (41%). Leichte Abweichungen können darauf zurückzuführen sein, dass in die Auswertungen der AGO eine unselektierte Population eingeschlossen wurde. Im vorliegenden Modul wird die Population der HR-positiven, HER2-positiven Patientinnen untersucht. In die AGO-Auswertung wurden 77% Patientinnen mit HR-positivem und 23% mit HER2-positivem Phänotyp eingeschlossen. Der Nodal-Status ist ebenfalls vergleichbar zwischen den Patientinnen der Studie ExteNET und denen der AGO-Auswertung. Von den Patientinnen, die sich gemäß AGO in der adjuvanten Situation befanden, wiesen 70%  $\leq 3$  positive Lymphknoten und 30%  $\geq 4$  positive Lymphknoten auf. Diese Verteilung ist vergleichbar mit derjenigen in der Patientenpopulation der Studie ExteNET, bei der 71% der Patientinnen  $\leq 3$  positive Lymphknoten und 29% der Patientinnen  $\geq 4$  positive Lymphknoten zu Baseline hatten. Im deutschen Versorgungsalltag erhielten gemäß AGO 26% der Patientinnen eine neoadjuvante Therapie, in der ExteNET wurde dies für 25% der Patientinnen dokumentiert, womit auch in diesem Aspekt die Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Weiterhin wurde bei ca. 88% der von der AGO dokumentierten Patientinnen mit HR-positivem Status eine endokrine Therapie durchgeführt oder geplant. In der Studie ExteNET erhielten ca. 95% der eingeschlossenen Patientinnen eine endokrine Therapie vor Studienbeginn.

Zusammenfassend betrachtet wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie ExteNET auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### 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<br>der Randomisierungs-<br>sequenz | Verdeckung der<br>Gruppeneinteilung | Verblindung |                         | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene |
|---------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------------------|------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
|         |                                                       |                                     | Patient     | Behandelnde<br>Personen |                                          |                            |                                          |
| ExteNET | ja                                                    | ja                                  | ja          | ja                      | ja                                       | ja                         | niedrig                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie ExteNET ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und zentralisiert durch ein interaktives Web Response System (IWRS), wodurch gewährleistet ist, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppeneinteilung verdeckt erfolgte. Sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt sind über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial ist für die Studie ExteNET als niedrig zu bewerten. Für das vorliegende Dossier wird – entsprechend der für Neratinib relevanten Zielpopulation – die Teilpopulation der Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom aus der Studie ExteNET herangezogen. Bei Auswertung einer Studienteilpopulation ist vom Grundsatz her ein gewisses Verzerrungspotenzial möglich, im vorliegenden Fall wird dies jedoch dadurch minimiert, dass der HR-Status ein Stratifizierungskriterium im Rahmen der Studie darstellt. Entsprechend zeigt die Analyse der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine sehr gute Ausgewogenheit inkl. wesentlicher prognostischer Parameter wie Alter, histologischem Differenzierungsgrad, T-Stadium und N-Status sowie Krankheitsstadium. Das Verzerrungspotenzial auf Basis der HR-positiven Teilpopulation der Studie ExteNET wird daher ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Im Weiteren wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials stets die nutzenbewertungsrelevante HR-positive Teilpopulation der Studie ExteNET zugrunde gelegt.



#### 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-<br>überleben | Rezidive | Zeit bis zur<br>Folgetherapie | EQ-5D VAS | FACT-B | Unerwünschte<br>Ereignisse |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|-------------------------------|-----------|--------|----------------------------|
| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ja <sup>a</sup>      | ja       | ja                            | ja        | ja     | ja                         |
| <p>a: Die finale Auswertung des Endpunkts OS ist gemäß Protokoll nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant, eine Interimsanalyse wird ggf. durchgeführt, nachdem ca. 124 Todesfälle beobachtet wurden. Da diese Ereigniszahl bislang nicht erreicht wurde, wird im Rahmen des Dossiers lediglich eine deskriptive Auswertung der bislang beobachteten Todesfälle unter Angabe der Todesursache dargestellt. Eine Ereigniszeitanalyse wurde nicht durchgeführt.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; VAS: Visuelle Analogskala</p> |                      |          |                               |           |        |                            |

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

*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 des Endpunkts Gesamtüberleben

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>OS ist einer der sekundären Wirksamkeitsendpunkte der Studie und wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund.</p> <p><b>Statistische Analysen<sup>a</sup></b></p> <p>Es wurde eine deskriptive Auswertung der bislang beobachteten Todesfälle durchgeführt. Dabei erfolgt für jeden Behandlungsarm eine Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der Todesfälle insgesamt sowie unterteilt nach Todesursache.</p> <p><b>Population</b></p> <p>Der Endpunkt wurde auf Basis der primären Analysepopulation ausgewertet.</p> |
| <p>a: Die finale Auswertung des Endpunkts ist gemäß Protokoll nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant, eine Interimsanalyse wird ggf. durchgeführt, nachdem 124 Todesfälle beobachtet wurden. Da diese Ereigniszahl bislang nicht erreicht wurde, wurde keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt.</p> <p>OS: Gesamtüberleben</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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ExteNET                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention-to-treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patientinnen, demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Der Endpunkt OS wird anhand des eindeutig feststellbaren Ereignisses Tod bewertet und ist somit ohnehin nicht subjektiv interpretierbar. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS ist als niedrig einzustufen.

*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 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Deskriptive Auswertung der Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                        | Neratinib<br>N=816 | Placebo<br>N=815 |
|--------------------------------|--------------------|------------------|
| <b>Todesfälle, n (%)</b>       |                    |                  |
| Todesfälle insgesamt           | 9 (1,1)            | 14 (1,7)         |
| <b>Todesursache, n (%)</b>     |                    |                  |
| Progress/Rezidiv Mammakarzinom | 7 (0,9)            | 12 (1,5)         |
| Andere Ursache                 | 2 (0,2)            | 2 (0,2)          |

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Deskriptive Auswertung der Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, weitere Datenschnitte, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                        | Neratinib<br>N=816 | Placebo<br>N=815 |
|--------------------------------|--------------------|------------------|
| <b>Datenschnitt 15.04.2016</b> |                    |                  |
| <b>Todesfälle, n (%)</b>       |                    |                  |
| Todesfälle insgesamt           | 19 (2,3)           | 25 (3,1)         |
| <b>Todesursache, n (%)</b>     |                    |                  |
| Progress/Rezidiv Mammakarzinom | 16 (2,0)           | 22 (2,7)         |
| Andere Ursache                 | 3 (0,4)            | 3 (0,4)          |
| <b>Datenschnitt 01.03.2017</b> |                    |                  |
| <b>Todesfälle, n (%)</b>       |                    |                  |
| Todesfälle insgesamt           | 27 (3,3)           | 33 (4,0)         |
| <b>Todesursache, n (%)</b>     |                    |                  |
| Progress/Rezidiv Mammakarzinom | 22 (2,7)           | 30 (3,7)         |
| Andere Ursache                 | 4 (0,5)            | 3 (0,4)          |
| Unbekannt                      | 1 (0,1)            | 0                |

Bis zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (01.03.2017) wurden im Neratinib-Arm 27 (3,3%) Todesfälle und im Placebo-Arm 33 (4,0%) Todesfälle beobachtet. Häufigste Todesursache war ein Progress (Neratinib vs. Placebo: 2,7% vs. 3,7%).

Es ergibt sich somit ein numerischer Unterschied in der Häufigkeit der Todesfälle zugunsten von Neratinib.

*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.*

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Rezidive – RCT

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 des Endpunkts Rezidive

| Studie  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ExteNET | <p>Der Endpunkt Rezidive entspricht dem sekundären Wirksamkeitsendpunkt DFS-DCIS der Studie und ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden, das krankheitsfreie Überleben betreffenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duktales in-situ Karzinom</li> <li>• Invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust</li> <li>• Invasives kontralaterales Mammakarzinom</li> <li>• Lokales/regionäres invasives Rezidiv</li> <li>• Fernmetastasen<sup>a</sup></li> <li>• Tod aus jeglichem Grund<sup>b</sup></li> </ul> <p><b>Statistische Analysen</b></p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse der Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der oben genannten Ereignisse durchgeführt. Entsprechend wurde in der Analyse jeweils das Ereignis mit dem frühesten Diagnosedatum berücksichtigt. Das früheste Diagnosedatum entspricht dabei entweder dem Datum einer eindeutigen Diagnose anhand eines radiologischen oder pathologischen Befunds oder dem Datum einer mutmaßlichen Diagnose anhand eines radiologischen Befunds, die durch eine nachfolgende radiologische oder pathologische Untersuchung bestätigt wurde.</p> <p>In der Analyse des primären Datenschnitts wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die gemäß Dokumentation in der Datenbank innerhalb von 2 Jahren und 28 Tagen nach Randomisierung aufgetreten waren. Dokumentierte Ereignisse, deren Auftreten außerhalb dieses Zeitfensters lagen, gehen nicht in die Analyse ein, werden aber wie folgt bei der Zensurierung berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen, für die nach Randomisierung keine Untersuchung dokumentiert wurde:<br/>Zensierungszeitpunkt = Tag 1</li> <li>• Patientinnen, für die auch später als 2 Jahre und 28 Tage nach Randomisierung keines der Ereignisse dokumentiert wurde:<br/>Zensierungszeitpunkt = Min(Zeitpunkt der letzten Untersuchung innerhalb von 2 Jahren, 4 Monaten und 28 Tagen nach Randomisierung; 2 Jahre und 28 Tage nach Randomisierung)</li> <li>• Patientinnen, für die später als 2 Jahre und 28 Tage nach Randomisierung eines der Ereignisse (außer Tod aus jeglichem Grund) dokumentiert wurde:<br/>Zensierungszeitpunkt = Zeitpunkt der letzten Untersuchung innerhalb von 2 Jahren, 4 Monaten und 28 Tagen nach Randomisierung, die <math>\geq 2</math> Wochen vor dem Ereignis stattgefunden hat</li> <li>• Patientinnen, die später als 2 Jahre und 28 Tage nach Randomisierung verstorben waren:<br/>Zensierungszeitpunkt = Min(Zeitpunkt der letzten Untersuchung innerhalb von 2 Jahren, 4 Monaten und 28 Tagen nach Randomisierung, die vor dem Zeitpunkt des Todes stattgefunden hat; 2 Jahre und 28 Tage nach Randomisierung)</li> <li>• Patientinnen, für die eines der Ereignisse innerhalb von 2 Jahren und 28 Tagen nach Randomisierung dokumentiert wurde, nachdem sie innerhalb eines Zeitfensters von</li> </ul> |

| Studie                                                                                                             | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                    | <p>≥8 Monaten zu keiner Untersuchung erschienen waren, d. h. ≥2 aufeinanderfolgende Untersuchungen verpasst hatten:</p> <p>Zensierungszeitpunkt = Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Ereignis</p> <p>Für das Update der primären Analyse wurden die Zensierungsregeln in der Form angepasst, dass in den Fällen, in denen der Zeitpunkt der letzten Untersuchung als Zensierungszeitpunkt in Frage kommt, nur noch Untersuchungen innerhalb von 2 Jahren und 28 Tagen berücksichtigt wurden.</p> <p>Für die Interimsanalysen für Part B wurden entsprechend alle bis 5 Jahre und 90 Tage nach Randomisierung dokumentierten Ereignisse berücksichtigt. In den Fällen, in denen der Zeitpunkt der letzten Untersuchung als Zensierungszeitpunkt in Frage kommt, wurden Untersuchungen innerhalb von 5 Jahren und 90 Tagen berücksichtigt. Zudem wurden Patientinnen, für die eines der Ereignisse innerhalb von 5 Jahren und 90 Tagen nach Randomisierung dokumentiert wurde, nachdem sie innerhalb eines Zeitfensters von ≥12 Monaten zu keiner Untersuchung erschienen waren, d. h. ≥2 aufeinanderfolgende Untersuchungen verpasst hatten, zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Ereignis zensiert<sup>c</sup>.</p> <p>Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren Nodal-Status und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt; es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung eines nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts</li> <li>• Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD (Inzidenzanalyse) zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds</li> <li>• Untersuchung alternativer Zusammensetzungen der Einzelkomponenten mittels der zuvor beschriebenen Ereigniszeit- und Inzidenzanalysen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ iDFS (primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie): Invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust, invasives kontralaterales Mammakarzinom, lokales/regionäres invasives Rezidiv, Fernmetastasen, Tod aus jeglichem Grund (d. h. duktales in-situ Karzinom wird nicht berücksichtigt)</li> <li>○ DDFS: Fernmetastasen, Tod aus jeglichem Grund</li> </ul> </li> </ul> <p>Folgende ergänzende Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der Einzelkomponenten mittels der zuvor beschriebenen Ereigniszeit- und Inzidenzanalysen<sup>d</sup></li> <li>• Explorative Auswertungen unter Berücksichtigung von Ereignissen, die potenziell als Sekundär-Neoplasien<sup>e</sup> zu betrachten sind, mittels der zuvor beschriebenen Ereigniszeit- und Inzidenzanalysen</li> </ul> <p><b>Population</b></p> <p>Der Endpunkt wurde auf Basis der primären Analysepopulation ausgewertet.</p> |
| a: In der Auswertung der Einzelkomponente wurden auch Todesfälle aufgrund von Mammakarzinom als Ereignis gewertet. | <p>b: Da die finale Auswertung des Endpunkts OS gemäß Protokoll erst nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant ist und diese Ereigniszahl noch nicht erreicht wurde, wurde für die Einzelkomponente Tod aus jeglichem Grund keine Auswertung mittels Ereigniszeit- oder Inzidenzanalyse durchgeführt.</p> <p>c: Die geschilderten Zensierungsregeln entsprechend den Vorgaben der FDA (50, 51).</p> <p>d: In den jeweiligen Auswertungen der Einzelkomponenten wurde Tod aus jeglichem Grund als Ereignis gewertet.</p> <p>e: Da im Rahmen der Studie ExteNET keine systematische Erfassung sowie Nachbeobachtung von Sekundär-Neoplasien vorgesehen war, wurde auf Basis medizinischer Expertise eine nachträgliche Selektion potenzieller Ereignisse durchgeführt, deren Validität jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden kann. Die Auswertungen unter Einschluss solcher</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | potenzieller Ereignisse werden daher lediglich ergänzend dargestellt und sind unter Berücksichtigung dieses Aspekts zu bewerten.<br>DCIS: Duktales in-situ Karzinom; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DDFS: Fernmetastasen-freies Überleben; HR: Hazard Ratio; iDFS: Überleben frei von invasiver Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko |

*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 Rezidive 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ExteNET                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention-to-treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patientinnen, demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rezidive ist als niedrig einzustufen.

*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.*

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                                                        | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| <b>Rezidive</b>                                                                                |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Rezidive                                                                                       | 29/816<br>(3,6) | NE<br>[NE; NE]              | 68/815<br>(8,3) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,45 [0,29; 0,69]; 0,0002</b><br><b>0,45 [0,29; 0,69]; 0,0002</b><br>0,44 [0,29; 0,68]; 0,0002<br>0,42 [0,26; 0,66]; 0,0002<br>-0,05 [-0,07; -0,03]; <0,0001               |
| <b>Sensitivitätsanalyse: Untersuchung alternativer Zusammensetzungen der Einzelkomponenten</b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| iDFS                                                                                           | 29/816<br>(3,6) | NE<br>[NE; NE]              | 63/815<br>(7,7) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,49 [0,31; 0,75]; 0,0010</b><br><b>0,49 [0,31; 0,75]; 0,0011</b><br>0,48 [0,31; 0,74]; 0,0010<br>0,46 [0,29; 0,72]; 0,0009<br>-0,04 [-0,06; -0,02]; 0,0002                |
| DDFS                                                                                           | 24/816<br>(2,9) | NE<br>[NE; NE]              | 49/815<br>(6,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,52 [0,32; 0,84]; 0,0084</b><br><b>0,52 [0,32; 0,84]; 0,0082</b><br>0,50 [0,31; 0,82]; 0,0056<br>0,48 [0,29; 0,81]; 0,0053<br>-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0025                |



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

| ExteNET                                                     | Neratinib      |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | n/N (%)        | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| <b>Ergänzende Analyse: Auswertung der Einzelkomponenten</b> |                |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Duktales in-situ Karzinom                                   | 0/816<br>(0,0) | NE<br>[NE; NE]              | 7/815<br>(0,9)  | NE<br>[NE; NE]              | NE [NE; NE]; NE<br>NE [NE; NE]; NE<br>0,19 [0,03; 1,09]; 0,0625<br>0,19 [0,03; 1,09]; 0,0619<br>-0,01 [-0,01; 0,00]; 0,0079                                                   |
| Invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust                   | 1/816<br>(0,1) | NE<br>[NE; NE]              | 2/815<br>(0,2)  | NE<br>[NE; NE]              | 0,53 [0,02; 5,53]; 0,5978<br>0,54 [0,03; 5,61]; 0,6070<br>0,72 [0,08; 6,53]; 0,7730<br>0,72 [0,08; 6,55]; 0,7721<br>0,00 [-0,01; 0,00]; 0,5653                                |
| Invasives kontralaterales Mammakarzinom                     | 1/816<br>(0,1) | NE<br>[NE; NE]              | 3/815<br>(0,4)  | NE<br>[NE; NE]              | 0,37 [0,02; 2,86]; 0,3652<br>0,36 [0,02; 2,83]; 0,3584<br>0,57 [0,12; 2,83]; 0,4947<br>0,57 [0,12; 2,84]; 0,4947<br>0,00 [-0,01; 0,00]; 0,3145                                |
| Lokales/regionäres invasives Rezidiv                        | 3/816<br>(0,4) | NE<br>[NE; NE]              | 14/815<br>(1,7) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,23 [0,05; 0,71]; 0,0120</b><br><b>0,23 [0,05; 0,71]; 0,0117</b><br>0,39 [0,12; 1,27]; 0,1191<br>0,39 [0,12; 1,26]; 0,1158<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0072                 |

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

| ExteNET                                                                                                                                                           | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                   | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| Fernmetastasen                                                                                                                                                    | 23/816<br>(2,8) | NE<br>[NE; NE]              | 47/815<br>(5,8) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,52 [0,31; 0,85]; 0,0097</b><br><b>0,52 [0,31; 0,85]; 0,0095</b><br>0,50 [0,30; 0,82]; 0,0058<br>0,48 [0,29; 0,81]; 0,0056<br>-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0031                |
| <b>Ergänzende Analyse: Explorative Auswertungen unter Berücksichtigung von Ereignissen, die potenziell als Sekundär-Neoplasien zu betrachten sind<sup>c</sup></b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Rezidive (inkl. potenzieller Sekundär-Neoplasien)                                                                                                                 | 33/816<br>(4,0) | NE<br>[NE; NE]              | 71/815<br>(8,7) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,49 [0,32; 0,73]; 0,0005</b><br><b>0,49 [0,32; 0,74]; 0,0006</b><br>0,48 [0,32; 0,72]; 0,0004<br>0,45 [0,29; 0,70]; 0,0003<br>-0,05 [-0,07; -0,02]; 0,0001                |
| iDFS (inkl. potenzieller Sekundär-Neoplasien)                                                                                                                     | 33/816<br>(4,0) | NE<br>[NE; NE]              | 66/815<br>(8,1) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,53 [0,34; 0,79]; 0,0022</b><br><b>0,53 [0,34; 0,80]; 0,0024</b><br>0,52 [0,34; 0,78]; 0,0017<br>0,49 [0,32; 0,76]; 0,0016<br>-0,04 [-0,06; -0,02]; 0,0005                |
| DDFS (inkl. potenzieller Sekundär-Neoplasien)                                                                                                                     | 28/816<br>(3,4) | NE<br>[NE; NE]              | 53/815<br>(6,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,56 [0,35; 0,88]; 0,0126</b><br><b>0,56 [0,35; 0,88]; 0,0127</b><br>0,54 [0,34; 0,85]; 0,0081<br>0,52 [0,32; 0,84]; 0,0078<br>-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0040                |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Neratinib      |                             | Placebo        |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n/N (%)        | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)        | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| Potenzielle Sekundär-Neoplasien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5/816<br>(0,6) | NE<br>[NE; NE]              | 5/815<br>(0,6) | NE<br>[NE; NE]              | 1,06 [0,29; 3,80]; 0,9315<br>1,05 [0,29; 3,76]; 0,9444<br>0,90 [0,26; 3,11]; 0,8730<br>0,91 [0,26; 3,16]; 0,8767<br>0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9937                                |
| <p><b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalysen sind im Fettdruck dargestellt.</b></p> <p>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Nodal-Status und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie.</p> <p>b: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>c: Da im Rahmen der Studie ExteNET keine systematische Erfassung sowie Nachbeobachtung von Sekundär-Neoplasien vorgesehen war, wurde auf Basis medizinischer Expertise eine nachträgliche Selektion potenzieller Ereignisse durchgeführt, deren Validität jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden kann. Die Auswertungen unter Einschluss solcher potenzieller Ereignisse werden daher lediglich ergänzend dargestellt und sind unter Berücksichtigung dieses Aspekts zu bewerten.</p> <p>DDFS: Fernmetastasen-freies Überleben; HR: Hazard Ratio; iDFS: Überleben frei von invasiver Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> |                |                             |                |                             |                                                                                                                                                                               |

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, weitere Datenschnitte, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                                                        | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| Datenschnitt 15.04.2016: Update der primären Analyse                                           |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| <b>Rezidive</b>                                                                                |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Rezidive                                                                                       | 34/816<br>(4,2) | NE<br>[NE; NE]              | 69/815<br>(8,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,51 [0,33; 0,76]; 0,0010</b><br><b>0,51 [0,33; 0,76]; 0,0011</b><br>0,51 [0,34; 0,76]; 0,0009<br>0,48 [0,31; 0,74]; 0,0009<br>-0,04 [-0,07; -0,02]; 0,0003                |
| <b>Sensitivitätsanalyse: Untersuchung alternativer Zusammensetzungen der Einzelkomponenten</b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| iDFS                                                                                           | 34/816<br>(4,2) | NE<br>[NE; NE]              | 63/815<br>(7,7) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,56 [0,36; 0,84]; 0,0053</b><br><b>0,56 [0,36; 0,84]; 0,0057</b><br>0,56 [0,37; 0,84]; 0,0055<br>0,54 [0,35; 0,83]; 0,0053<br>-0,04 [-0,06; -0,01]; 0,0022                |
| DDFS                                                                                           | 29/816<br>(3,6) | NE<br>[NE; NE]              | 49/815<br>(6,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,62 [0,39; 0,97]; 0,0388</b><br><b>0,62 [0,39; 0,97]; 0,0379</b><br>0,60 [0,38; 0,94]; 0,0272<br>0,58 [0,36; 0,94]; 0,0269<br>-0,02 [-0,05; 0,00]; 0,0191                 |

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

| ExteNET                                                     | Neratinib      |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | n/N (%)        | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| <b>Ergänzende Analyse: Auswertung der Einzelkomponenten</b> |                |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Duktales in-situ Karzinom                                   | 5/816<br>(0,6) | NE<br>[NE; NE]              | 18/815<br>(2,2) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,30 [0,10; 0,75]; 0,0108</b><br><b>0,30 [0,10; 0,74]; 0,0103</b><br>0,43 [0,16; 1,15]; 0,0918<br>0,42 [0,15; 1,14]; 0,0893<br>-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0063                 |
| Invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust                   | 6/816<br>(0,7) | NE<br>[NE; NE]              | 12/815<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 0,53 [0,19; 1,37]; 0,2018<br>0,53 [0,18; 1,37]; 0,1980<br>0,59 [0,22; 1,59]; 0,2960<br>0,58 [0,21; 1,59]; 0,2934<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1554                               |
| Invasives kontralaterales Mammakarzinom                     | 6/816<br>(0,7) | NE<br>[NE; NE]              | 13/815<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | 0,50 [0,17; 1,25]; 0,1458<br>0,49 [0,17; 1,24]; 0,1409<br>0,57 [0,21; 1,57]; 0,2774<br>0,57 [0,20; 1,57]; 0,2739<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1059                               |
| Lokales/regionäres invasives Rezidiv                        | 8/816<br>(1,0) | NE<br>[NE; NE]              | 22/815<br>(2,7) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,38 [0,16; 0,83]; 0,0163</b><br><b>0,38 [0,16; 0,83]; 0,0159</b><br>0,55 [0,23; 1,32]; 0,1814<br>0,54 [0,22; 1,31]; 0,1740<br>-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0098                 |

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

| ExteNET                                                                                        | Neratinib       |                             | Placebo          |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)          | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| Fernmetastasen                                                                                 | 28/816<br>(3,4) | NE<br>[NE; NE]              | 47/815<br>(5,8)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,62 [0,39; 0,99]; 0,0451</b><br><b>0,62 [0,38; 0,99]; 0,0443</b><br>0,60 [0,38; 0,96]; 0,0315<br>0,59 [0,36; 0,95]; 0,0311<br>-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0233                 |
| <b>Datenschnitt 15.04.2016: Interimsanalyse für Part B</b>                                     |                 |                             |                  |                             |                                                                                                                                                                               |
| <b>Rezidive</b>                                                                                |                 |                             |                  |                             |                                                                                                                                                                               |
| Rezidive                                                                                       | 53/816<br>(6,5) | NE<br>[NE; NE]              | 98/815<br>(12,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,55 [0,39; 0,77]; 0,0004</b><br><b>0,55 [0,39; 0,77]; 0,0005</b><br>0,54 [0,39; 0,75]; 0,0002<br>0,51 [0,36; 0,72]; 0,0002<br>-0,06 [-0,08; -0,03]; 0,0001                |
| <b>Sensitivitätsanalyse: Untersuchung alternativer Zusammensetzungen der Einzelkomponenten</b> |                 |                             |                  |                             |                                                                                                                                                                               |
| iDFS                                                                                           | 52/816<br>(6,4) | NE<br>[NE; NE]              | 91/815<br>(11,2) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,58 [0,41; 0,82]; 0,0018</b><br><b>0,59 [0,41; 0,82]; 0,0019</b><br>0,57 [0,41; 0,79]; 0,0009<br>0,54 [0,38; 0,78]; 0,0009<br>-0,05 [-0,08; -0,02]; 0,0006                |

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

| ExteNET                                                     | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| DDFS                                                        | 42/816<br>(5,1) | NE<br>[NE; NE]              | 69/815<br>(8,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,63 [0,43; 0,92]; 0,0173</b><br><b>0,63 [0,43; 0,92]; 0,0168</b><br>0,61 [0,42; 0,88]; 0,0085<br>0,58 [0,39; 0,87]; 0,0084<br>-0,03 [-0,06; -0,01]; 0,0072                |
| <b>Ergänzende Analyse: Auswertung der Einzelkomponenten</b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Duktales in-situ Karzinom                                   | 11/816<br>(1,3) | NE<br>[NE; NE]              | 26/815<br>(3,2) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,45 [0,21; 0,88]; 0,0214</b><br><b>0,44 [0,21; 0,87]; 0,0194</b><br>0,44 [0,22; 0,90]; 0,0255<br>0,43 [0,21; 0,90]; 0,0247<br>-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0123                 |
| Invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust                   | 12/816<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 22/815<br>(2,7) | NE<br>[NE; NE]              | 0,57 [0,28; 1,14]; 0,1181<br>0,57 [0,27; 1,13]; 0,1089<br>0,56 [0,28; 1,12]; 0,1017<br>0,55 [0,27; 1,12]; 0,1004<br>-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,0817                               |
| Invasives kontralaterales Mammakarzinom                     | 13/816<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | 23/815<br>(2,8) | NE<br>[NE; NE]              | 0,59 [0,29; 1,16]; 0,1296<br>0,59 [0,29; 1,15]; 0,1238<br>0,56 [0,29; 1,11]; 0,0966<br>0,56 [0,28; 1,11]; 0,0961<br>-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,0903                               |

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

| ExteNET                                              | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| Lokales/regionäres invasives Rezidiv                 | 18/816<br>(2,2) | NE<br>[NE; NE]              | 33/815<br>(4,0) | NE<br>[NE; NE]              | 0,57 [0,32; 1,00]; 0,0532<br>0,57 [0,31; 1,00]; 0,0501<br>0,55 [0,31; 0,98]; 0,0418<br>0,54 [0,30; 0,98]; 0,0411<br>-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0317                               |
| Fernmetastasen                                       | 41/816<br>(5,0) | NE<br>[NE; NE]              | 66/815<br>(8,1) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,64 [0,43; 0,94]; 0,0247</b><br><b>0,64 [0,43; 0,94]; 0,0245</b><br>0,62 [0,43; 0,90]; 0,0130<br>0,60 [0,40; 0,90]; 0,0127<br>-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0113                |
| Datenschnitt 01.03.2017: Update der primären Analyse |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Rezidive                                             |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Rezidive                                             | 35/816<br>(4,3) | NE<br>[NE; NE]              | 70/815<br>(8,6) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,51 [0,34; 0,76]; 0,0009</b><br><b>0,51 [0,34; 0,76]; 0,0010</b><br>0,51 [0,34; 0,77]; 0,0011<br>0,49 [0,32; 0,75]; 0,0010<br>-0,04 [-0,07; -0,02]; 0,0004                |



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

| ExteNET                                                                                        | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| <b>Sensitivitätsanalyse: Untersuchung alternativer Zusammensetzungen der Einzelkomponenten</b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| iDFS                                                                                           | 35/816<br>(4,3) | NE<br>[NE; NE]              | 65/815<br>(8,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,55 [0,36; 0,82]; 0,0037</b><br><b>0,55 [0,36; 0,83]; 0,0041</b><br>0,56 [0,37; 0,84]; 0,0048<br>0,53 [0,35; 0,82]; 0,0046<br>-0,04 [-0,06; -0,01]; 0,0018                |
| DDFS                                                                                           | 30/816<br>(3,7) | NE<br>[NE; NE]              | 52/815<br>(6,4) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,60 [0,38; 0,93]; 0,0226</b><br><b>0,60 [0,38; 0,93]; 0,0224</b><br>0,58 [0,38; 0,91]; 0,0178<br>0,57 [0,35; 0,91]; 0,0177<br>-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0118                |
| <b>Ergänzende Analyse: Auswertung der Einzelkomponenten</b>                                    |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Duktales in-situ Karzinom                                                                      | 5/816<br>(0,6)  | NE<br>[NE; NE]              | 17/815<br>(2,1) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,31 [0,10; 0,79]; 0,0155</b><br><b>0,31 [0,10; 0,78]; 0,0146</b><br>0,44 [0,16; 1,18]; 0,1028<br>0,43 [0,16; 1,18]; 0,1004<br>-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,0100                 |
| Invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust                                                      | 6/816<br>(0,7)  | NE<br>[NE; NE]              | 12/815<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 0,53 [0,18; 1,36]; 0,1957<br>0,53 [0,18; 1,35]; 0,1909<br>0,59 [0,22; 1,59]; 0,2960<br>0,58 [0,21; 1,59]; 0,2934<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1554                               |

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

| ExteNET                                                    | Neratinib       |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| Invasives kontralaterales<br>Mammakarzinom                 | 6/816<br>(0,7)  | NE<br>[NE; NE]              | 13/815<br>(1,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,49 [0,17; 1,24]; 0,1398<br>0,49 [0,17; 1,23]; 0,1352<br>0,57 [0,21; 1,57]; 0,2774<br>0,57 [0,20; 1,57]; 0,2739<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1059                               |
| Lokales/regionäres invasives Rezidiv                       | 8/816<br>(1,0)  | NE<br>[NE; NE]              | 22/815<br>(2,7)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,38 [0,16; 0,82]; 0,0151</b><br><b>0,38 [0,16; 0,82]; 0,0148</b><br>0,55 [0,23; 1,32]; 0,1814<br>0,54 [0,22; 1,31]; 0,1740<br>-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0098                 |
| Fernmetastasen                                             | 29/816<br>(3,6) | NE<br>[NE; NE]              | 50/815<br>(6,1)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,60 [0,37; 0,94]; 0,0264</b><br><b>0,60 [0,37; 0,94]; 0,0263</b><br>0,59 [0,37; 0,92]; 0,0204<br>0,57 [0,35; 0,92]; 0,0203<br>-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0144                |
| <b>Datenschnitt 01.03.2017: Interimsanalyse für Part B</b> |                 |                             |                   |                             |                                                                                                                                                                               |
| <b>Rezidive</b>                                            |                 |                             |                   |                             |                                                                                                                                                                               |
| Rezidive                                                   | 60/816<br>(7,4) | NE<br>[NE; NE]              | 106/815<br>(13,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,57 [0,41; 0,78]; 0,0005</b><br><b>0,57 [0,42; 0,79]; 0,0005</b><br>0,57 [0,42; 0,77]; 0,0002<br>0,53 [0,38; 0,74]; 0,0002<br>-0,06 [-0,09; -0,03]; 0,0001                |

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

| ExteNET                                                                                        | Neratinib       |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| <b>Sensitivitätsanalyse: Untersuchung alternativer Zusammensetzungen der Einzelkomponenten</b> |                 |                             |                   |                             |                                                                                                                                                                               |
| iDFS                                                                                           | 59/816<br>(7,2) | NE<br>[NE; NE]              | 100/815<br>(12,3) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,60 [0,43; 0,82]; 0,0015</b><br><b>0,60 [0,43; 0,82]; 0,0017</b><br>0,59 [0,43; 0,81]; 0,0008<br>0,56 [0,40; 0,79]; 0,0008<br>-0,05 [-0,08; -0,02]; 0,0005                |
| DDFS                                                                                           | 49/816<br>(6,0) | NE<br>[NE; NE]              | 84/815<br>(10,3)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,60 [0,42; 0,85]; 0,0037</b><br><b>0,60 [0,42; 0,85]; 0,0037</b><br>0,58 [0,42; 0,82]; 0,0019<br>0,55 [0,38; 0,80]; 0,0019<br>-0,04 [-0,07; -0,02]; 0,0013                |
| <b>Ergänzende Analyse: Auswertung der Einzelkomponenten</b>                                    |                 |                             |                   |                             |                                                                                                                                                                               |
| Duktales in-situ Karzinom                                                                      | 14/816<br>(1,7) | NE<br>[NE; NE]              | 27/815<br>(3,3)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,54 [0,28; 1,02]; 0,0597<br>0,54 [0,27; 1,01]; 0,0543<br>0,56 [0,29; 1,09]; 0,0873<br>0,55 [0,28; 1,08]; 0,0841<br>-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0390                               |
| Invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust                                                      | 15/816<br>(1,8) | NE<br>[NE; NE]              | 24/815<br>(2,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,65 [0,34; 1,24]; 0,1950<br>0,65 [0,33; 1,22]; 0,1794<br>0,65 [0,34; 1,25]; 0,1981<br>0,64 [0,33; 1,25]; 0,1944<br>-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1423                               |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| Invasives kontralaterales<br>Mammakarzinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 16/816<br>(2,0) | NE<br>[NE; NE]              | 25/815<br>(3,1) | NE<br>[NE; NE]              | 0,67 [0,35; 1,24]; 0,2050<br>0,66 [0,35; 1,23]; 0,1955<br>0,64 [0,34; 1,19]; 0,1618<br>0,63 [0,33; 1,20]; 0,1600<br>-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1518                               |
| Lokales/regionäres invasives Rezidiv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 21/816<br>(2,6) | NE<br>[NE; NE]              | 35/815<br>(4,3) | NE<br>[NE; NE]              | 0,62 [0,36; 1,06]; 0,0851<br>0,62 [0,35; 1,05]; 0,0792<br>0,60 [0,35; 1,03]; 0,0648<br>0,59 [0,34; 1,03]; 0,0637<br>-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0548                               |
| Fernmetastasen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 48/816<br>(5,9) | NE<br>[NE; NE]              | 81/815<br>(9,9) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,61 [0,42; 0,86]; 0,0054</b><br><b>0,61 [0,42; 0,86]; 0,0055</b><br>0,59 [0,42; 0,84]; 0,0029<br>0,56 [0,39; 0,82]; 0,0028<br>-0,04 [-0,07; -0,01]; 0,0021                |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalysen sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Nodal-Status und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie.<br>b: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>DDFS: Fernmetastasen-freies Überleben; HR: Hazard Ratio; iDFS: Überleben frei von invasiver Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |

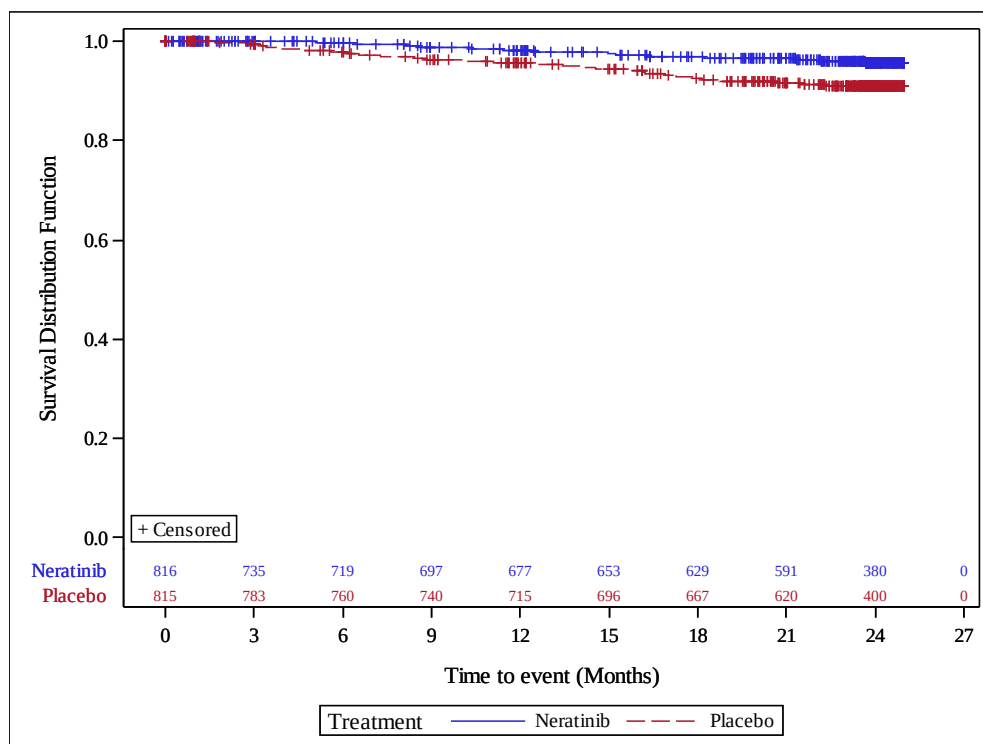


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für Rezidive aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

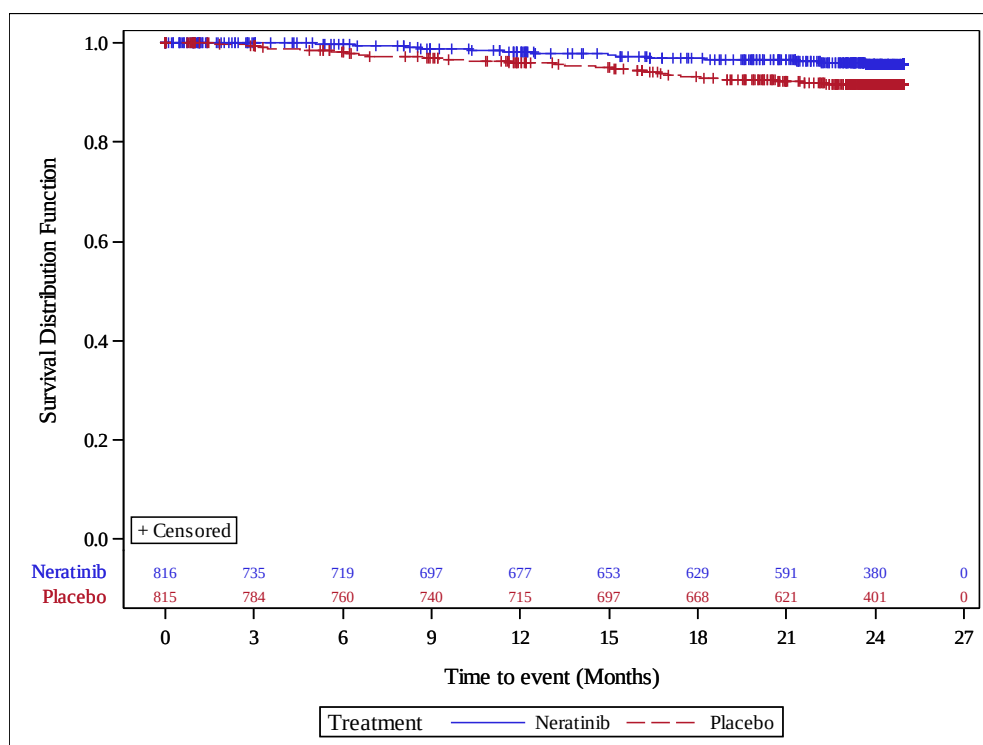


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für iDFS aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

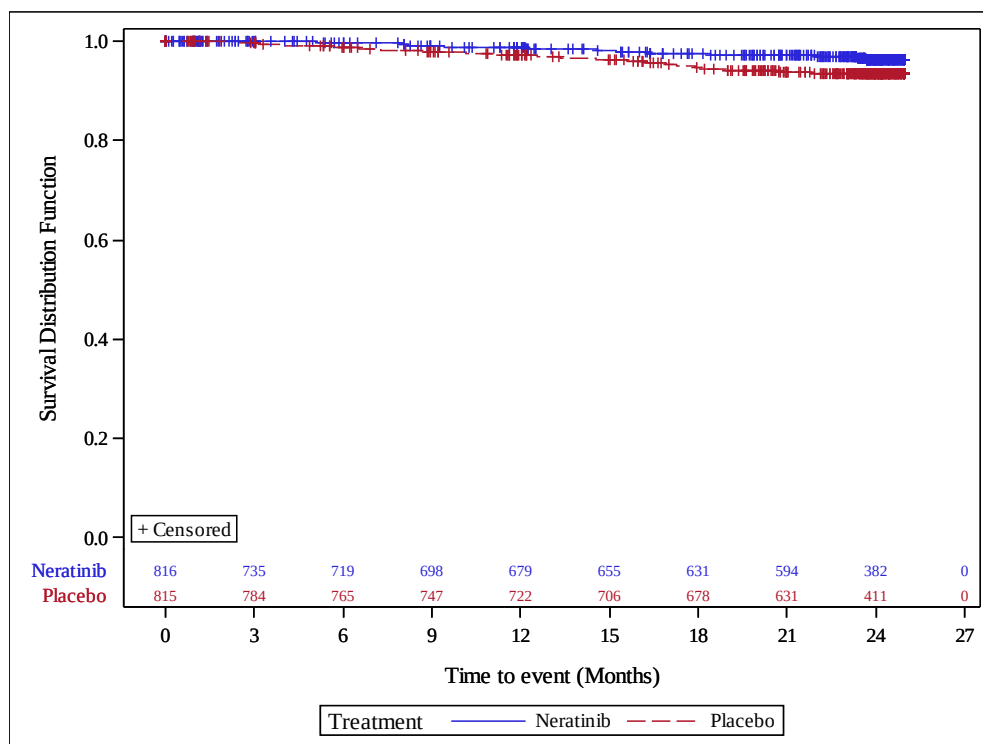


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für DDFS aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

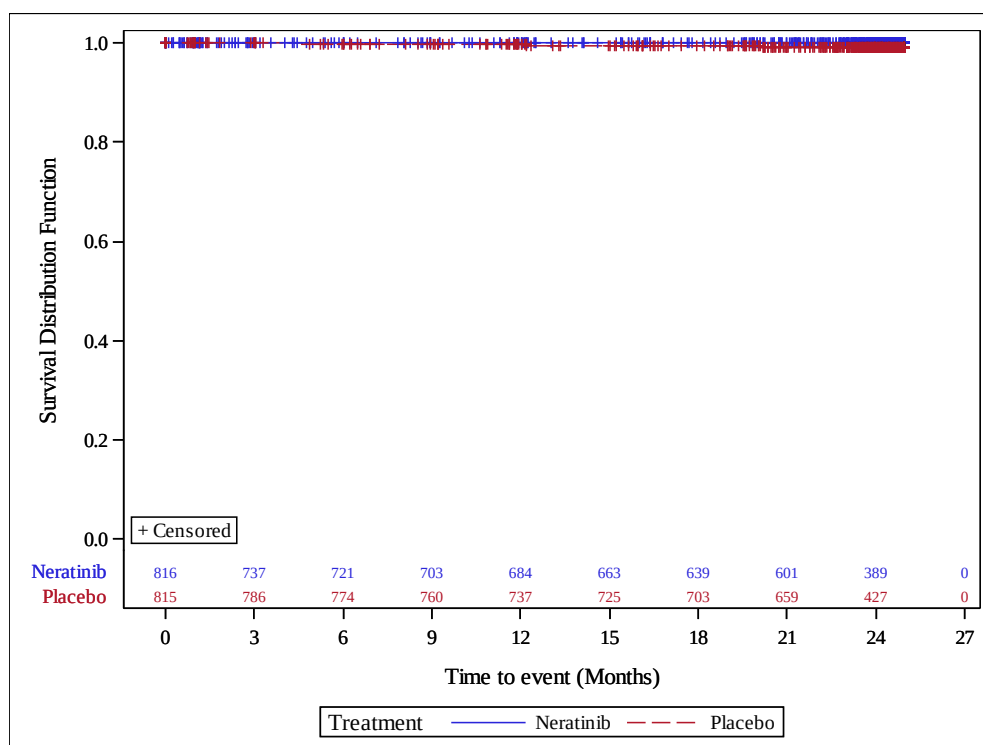


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für duktales in-situ Karzinom aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

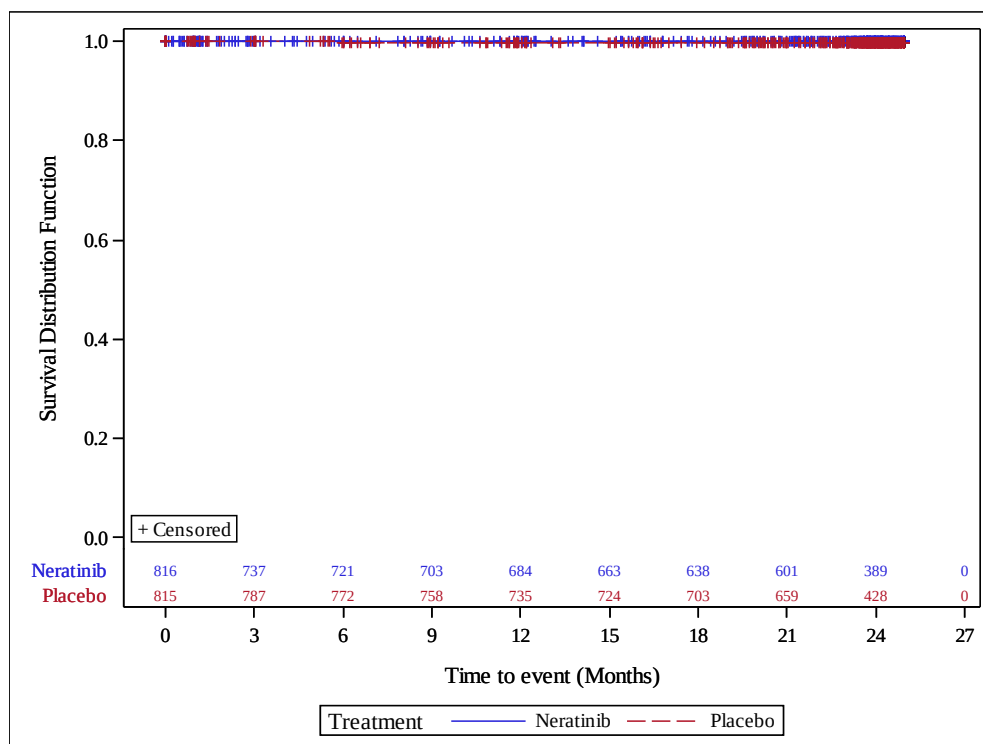


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

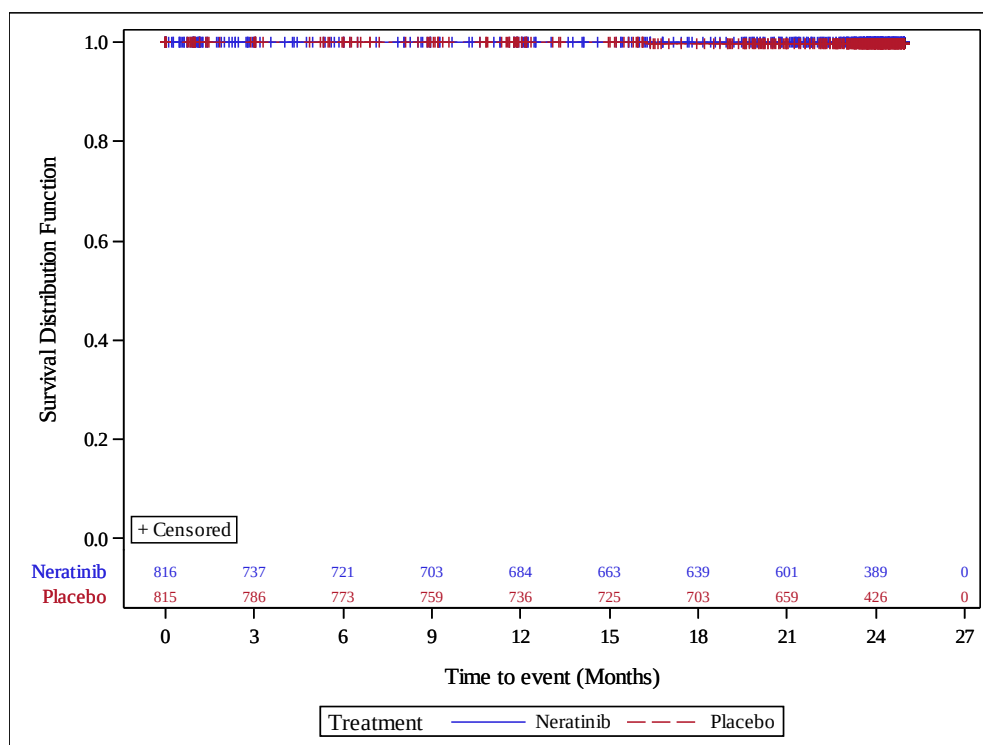


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für invasives kontralaterales Mammakarzinom aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

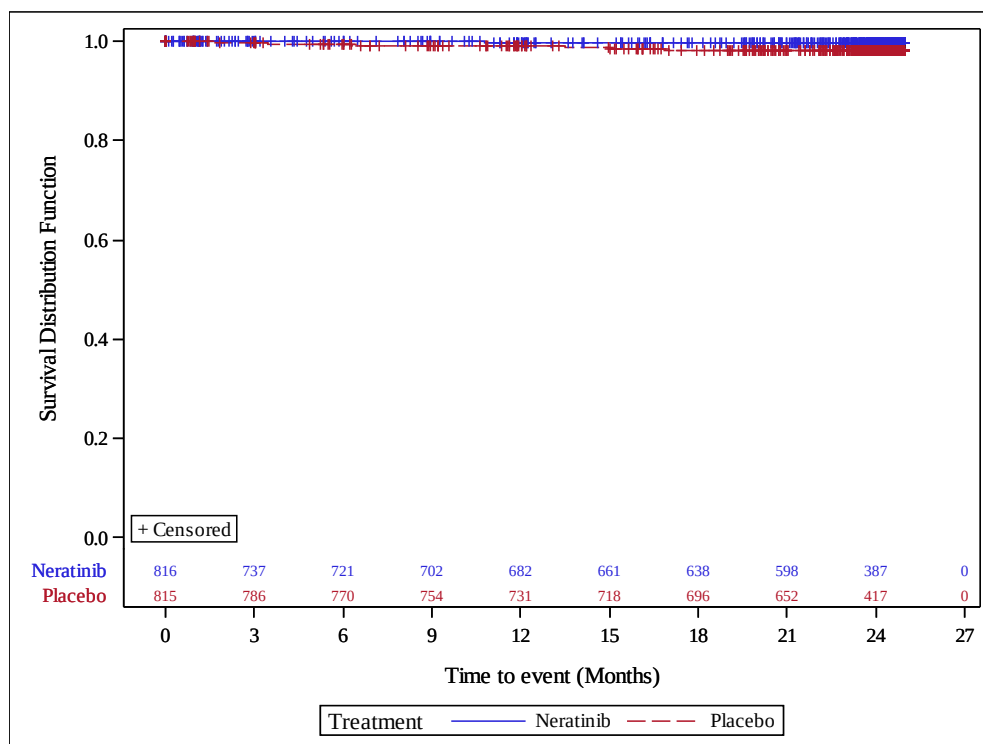


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für lokales/regionäres invasives Rezidiv aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

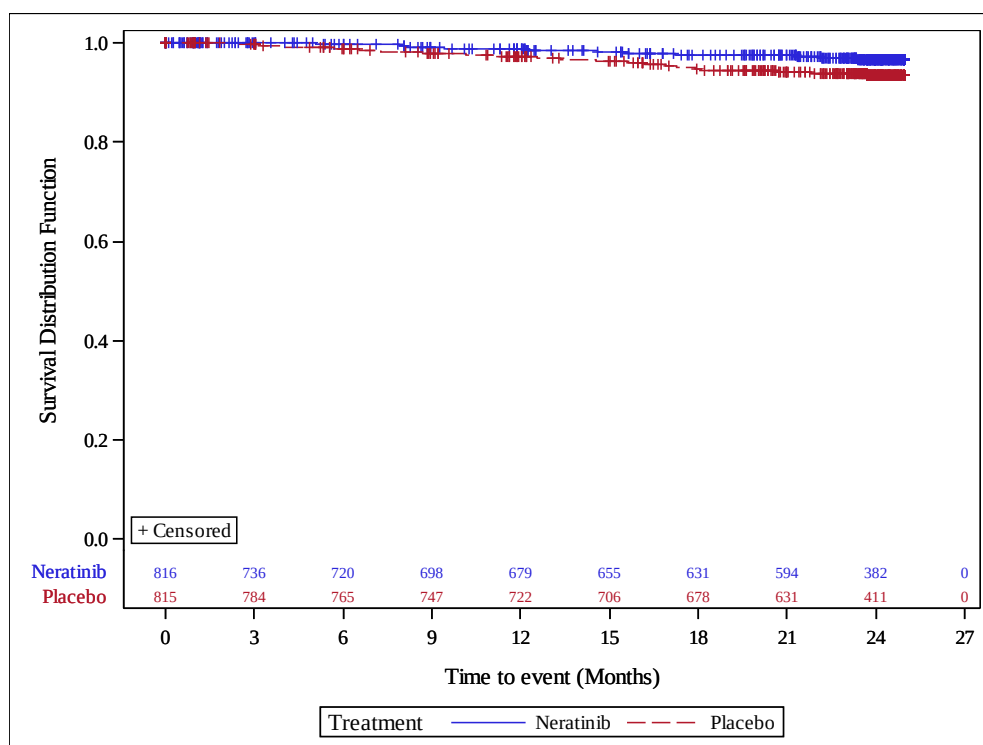


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für Fernmetastasen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)



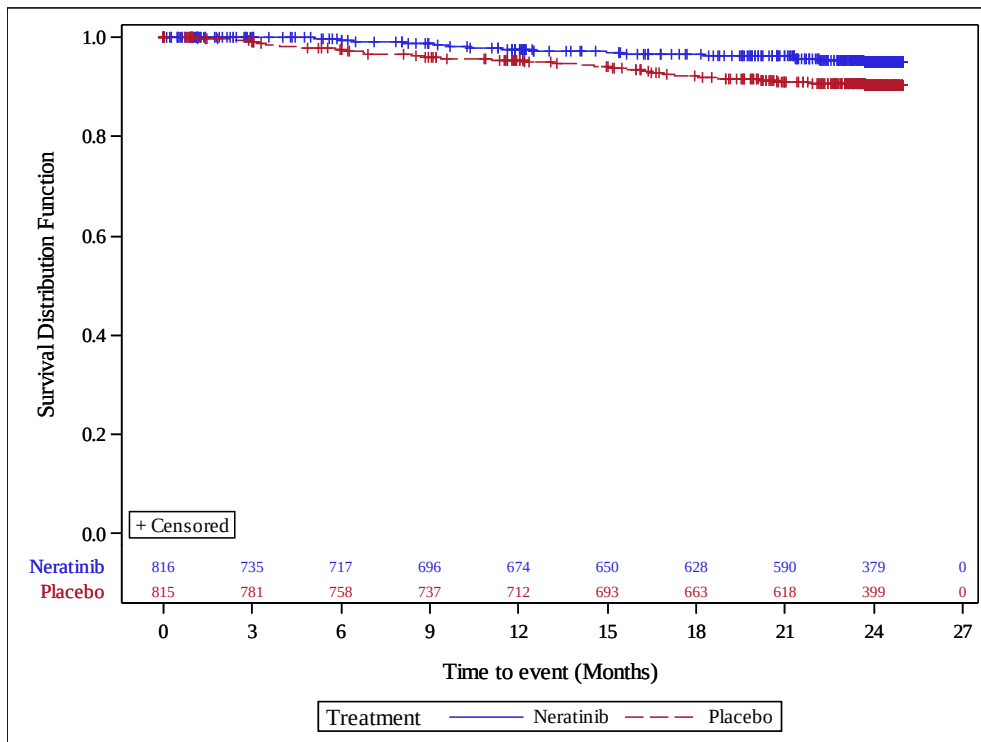


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für Rezidive (inkl. potenzieller Sekundär-Neoplasien) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

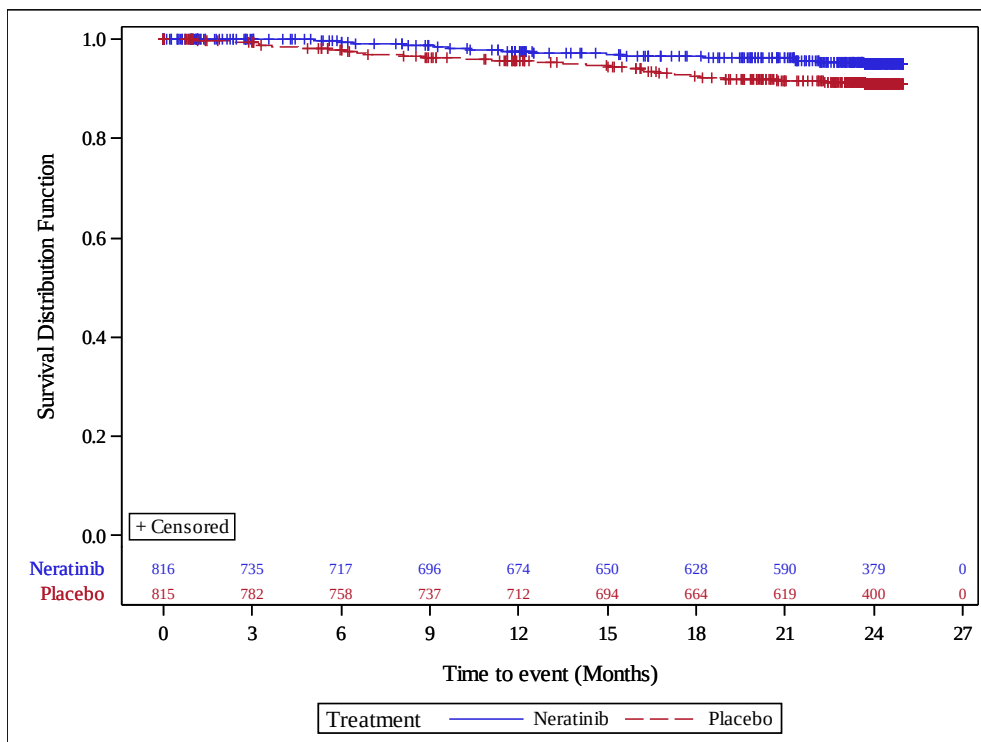


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für iDFS (inkl. potenzieller Sekundär-Neoplasien) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

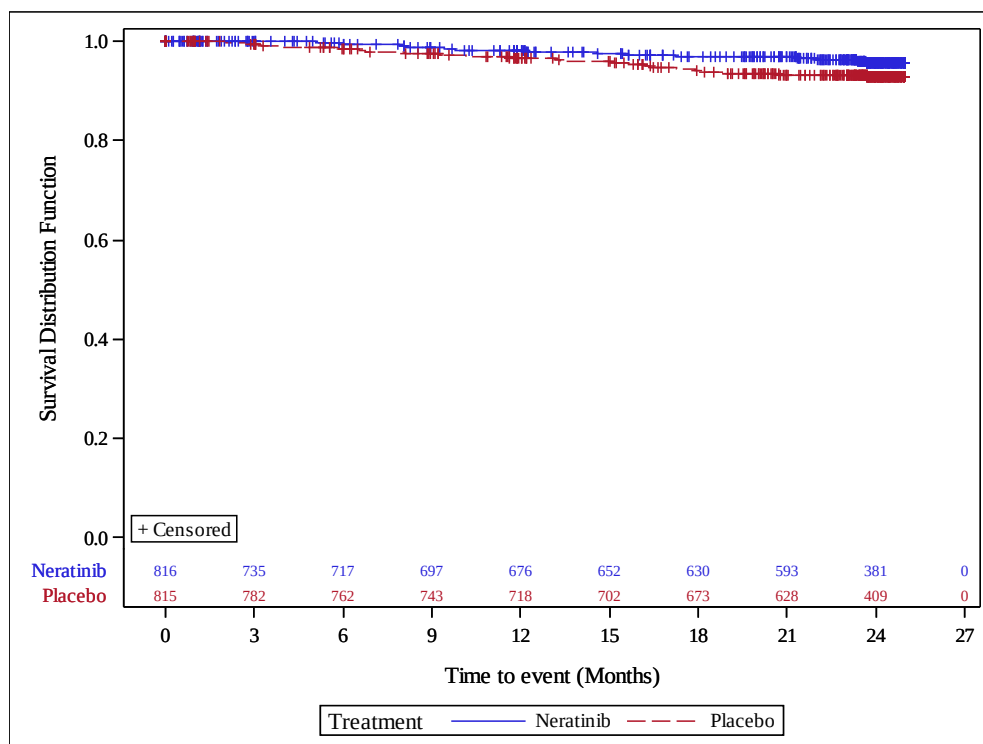


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für DDFS (inkl. potenzieller Sekundär-Neoplasien) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

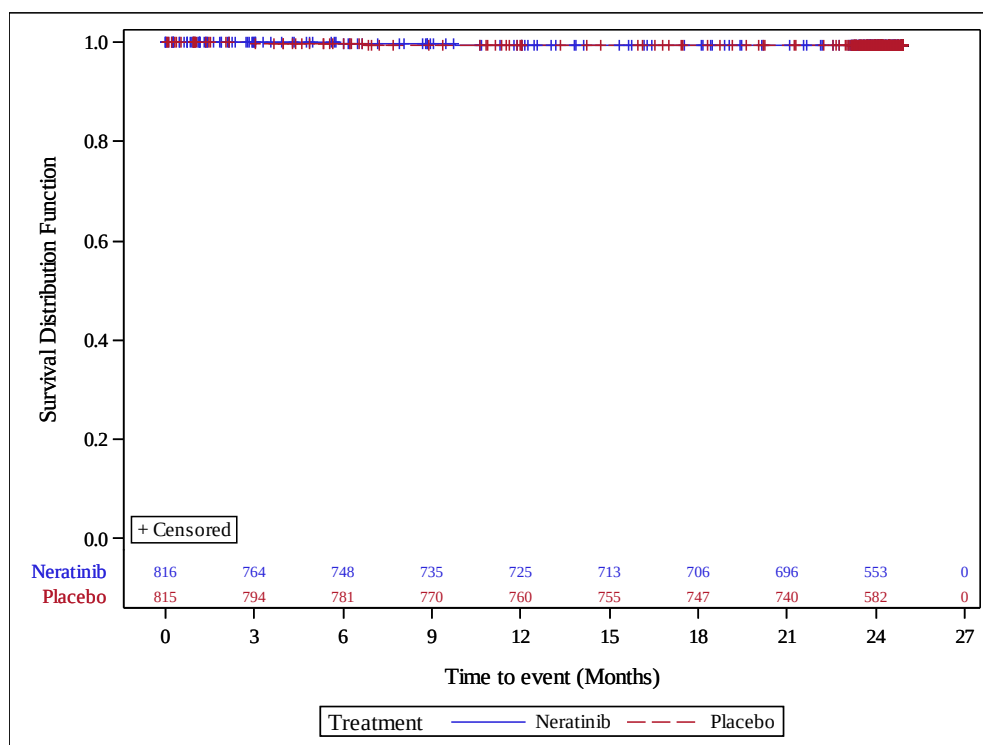


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für potenzielle Sekundär-Neoplasien aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

Bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (07.07.2014) zeigte sich bei 3,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 8,3% der Patientinnen im Placebo-Arm mindestens ein Ereignis, die unter dem Endpunkt Rezidive betrachtet werden. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines Rezidiv-Ereignisses wurde weder im Neratinib-Arm noch im Placebo-Arm erreicht.

Die Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Rezidive zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Neratinib ( $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 0,45 [0,29; 0,69];  $p=0,0002$ ). Dieses Ergebnis wird sowohl durch die nicht-stratifizierte Ereigniszeitanalyse ( $HR_{\text{unstrat}}$  [95%-KI]: 0,45 [0,29; 0,69];  $p=0,0002$ ), als auch auf Basis der Beurteilung des Behandlungsunterschieds anhand der Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,44 [0,29; 0,68];  $p=0,0002$ ) bestätigt.

Auch die Auswertungen der alternativen Zusammensetzungen der Einzelkomponenten iDFS ( $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 0,49 [0,31; 0,75];  $p=0,0010$ ) und DDFS ( $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,84];  $p=0,0084$ ) zeigen über alle dargestellten Effektmaße hinweg statistisch signifikante Vorteile für Neratinib. Dies gilt ebenso für die Einzelkomponenten Fernmetastasen ( $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 0,52 [0,31; 0,85];  $p=0,0097$ ) und lokales/regionäres invasives Rezidiv ( $HR_{\text{strat}}$  [95%-KI]: 0,23 [0,05; 0,71];  $p=0,0120$ ).

Da im Rahmen der Studie ExteNET keine systematische Erfassung sowie Nachbeobachtung von Sekundär-Neoplasien vorgesehen war, wurde auf Basis medizinischer Expertise eine nachträgliche Selektion potenzieller Sekundär-Neoplasien für die explorative Auswertung der Endpunkte Rezidive, iDFS und DDFS unter Berücksichtigung solcher Ereignissen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden patientenindividuelle Daten geprüft und einzelne PT der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), die eindeutige sekundäre Neoplasien bezeichnen und für die ein Zusammenhang mit der Primärerkrankung unwahrscheinlich erschien, selektiert. Die explorativen Auswertungen für Rezidive sowie iDFS und DDFS zeigen ebenfalls über alle betrachteten Effektmaße hinweg statistisch signifikante Vorteile für Neratinib.

Die statistisch signifikanten Vorteile für Neratinib zeigen sich auch in den Analysen auf Basis der späteren Datenschnitte. Sowohl das Update der primären Analyse basierend auf den Daten des Datenschnitts vom 15.04.2016 als auch die Interimsanalyse für Part B der Studie ExteNET zeigen für den Endpunkt Rezidive statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Neratinib; dies gilt für die Ereigniszeitanalysen sowie für die Inzidenzanalysen. Auch zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts vom 03.03.2017 zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Neratinib.

*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.*

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt Rezidive ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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

**4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur Folgetherapie – RCT**

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 des Endpunkts Zeit bis zur Folgetherapie

| Studie                                                                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ExteNET                                                                                             | <p>Die Zeit bis zur Folgetherapie ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Anti-Tumorbehandlung oder dem Tod aus jeglichem Grund.</p> <p><b>Statistische Analysen</b></p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse der Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Behandlung durchgeführt.</p> <p>Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch keine Folgetherapie begonnen hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, zu der sie noch keine Folgetherapie erhielten, zensiert. Patientinnen, für die nach Randomisierung keine Untersuchung dokumentiert wurde, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren Nodal-Status und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt; es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung eines nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Berechnung des HR mit zugehörigem 95%-KI sowie eines nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests zur Berechnung des p-Werts</li> <li>• Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD (Inzidenzanalyse) zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds</li> </ul> <p>Folgende ergänzende Analyse wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Auswertung der Folgetherapien in Form einer Häufigkeitstabelle auf Basis des aktuellsten verfügbaren Datenschnitts</li> </ul> <p><b>Population</b></p> <p>Der Endpunkt wurde auf Basis der primären Analysepopulation ausgewertet.</p> |
| HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

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 Folgetherapie 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ExteNET                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention-to-treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patientinnen, demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Das dem Endpunkt zugrundeliegende Ereignis ist eindeutig feststellbar und somit nicht subjektiv interpretierbar. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur Folgetherapie ist als niedrig einzustufen.

*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.*

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| <b>Zeit bis zur Folgetherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |
| Zeit bis zur Folgetherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 27/816<br>(3,3) | NE<br>[NE; NE]              | 53/815<br>(6,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,53 [0,33; 0,83]; 0,0059</b><br><b>0,53 [0,33; 0,83]; 0,0063</b><br>0,52 [0,33; 0,82]; 0,0052<br>0,50 [0,31; 0,81]; 0,0050<br>-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0026                |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalysen sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Nodal-Status und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie.<br>b: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                                                                               |

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, weitere Datenschnitte, primäre Analysepopulation)

| ExteNET <sup>a</sup>       | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| Datenschnitt 15.04.2016    |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                                                               |
| Zeit bis zur Folgetherapie |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                                                               |
| Zeit bis zur Folgetherapie | 108/816<br>(13,2) | NE<br>[NE; NE]              | 138/815<br>(16,9) | NE<br>[NE; NE]              | 0,81 [0,63; 1,04]; 0,0968<br>0,81 [0,63; 1,04]; 0,0921<br>0,79 [0,62; 0,99]; 0,0417<br>0,75 [0,57; 0,99]; 0,0400<br>-0,04 [-0,07; 0,00]; 0,0360                               |
| Datenschnitt 01.03.2017    |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                                                               |
| Zeit bis zur Folgetherapie |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                                                               |
| Zeit bis zur Folgetherapie | 128/816<br>(15,7) | NE<br>[NE; NE]              | 167/815<br>(20,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,78 [0,62; 0,98]; 0,0354</b><br><b>0,78 [0,62; 0,98]; 0,0349</b><br>0,77 [0,62; 0,94]; 0,0126<br>0,72 [0,56; 0,93]; 0,0124<br>-0,05 [-0,09; -0,01]; 0,0111                |



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

| ExteNET <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Neratinib |                             | Placebo |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------|---------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n/N (%)   | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR <sub>strat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup><br>HR <sub>unstrat</sub> [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert |
| <p><b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalysen sind im Fettdruck dargestellt.</b></p> <p>a: Für die in der Datenbank erfassten Anti-Tumorbehandlungen erfolgte für die Datenschnitte von 2016 und 2017 kein Daten-Cleaning. In der Auswertung wurden alle, in der Datenbank als Anti-Tumorbehandlung dokumentierten Folgetherapien berücksichtigt, deren Startdatum nach dem Datum der Beendigung der Studienbehandlung liegt.</p> <p>b: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Nodal-Status und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie.</p> <p>c: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> |           |                             |         |                             |                                                                                                                                                                               |

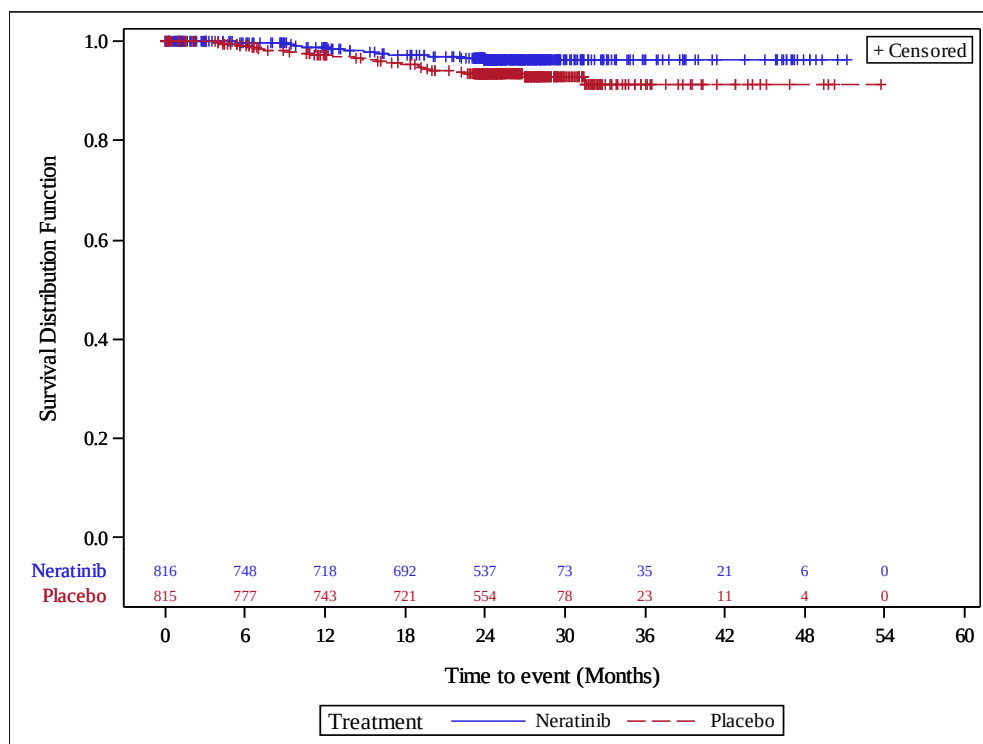


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie (Ergänzende Analyse: Deskriptive Auswertung der Folgetherapien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, Datenschnitt 01.03.2017, primäre Analysepopulation )

| ExteNET                                                                     | Neratinib<br>N=816 | Placebo<br>N=815  |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Ergänzende Analyse: Deskriptive Auswertung der Folgetherapien, n (%)</b> |                    |                   |
| <b>Jegliche Folgetherapie</b>                                               | <b>128 (15,7)</b>  | <b>295 (20,5)</b> |
| <b>Zielgerichtete Therapien</b>                                             |                    |                   |
| <b>Jegliche zielgerichtete Therapie</b>                                     | <b>45 (5,5)</b>    | <b>77 (9,4)</b>   |
| Trastuzumab                                                                 | 37 (4,5)           | 59 (7,2)          |
| Lapatinib                                                                   | 16 (2,0)           | 20 (2,5)          |
| Pertuzumab                                                                  | 9 (1,1)            | 15 (1,8)          |
| Bevacizumab                                                                 | 2 (0,3)            | 1 (0,1)           |
| Trastuzumab Emtansin                                                        | 2 (0,3)            | 11 (1,3)          |
| Dasatinib                                                                   | 1 (0,1)            | 1 (0,1)           |
| Palbociclib                                                                 | 1 (0,1)            | 1 (0,1)           |
| Denosumab                                                                   | 0                  | 4 (0,5)           |
| Everolimus                                                                  | 0                  | 1 (0,1)           |
| Imatinib                                                                    | 0                  | 1 (0,1)           |

| <b>ExteNET</b>                          | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Neratinib                               | 0                          | 2 (0,3)                  |
| <b>Chemotherapien</b>                   |                            |                          |
| <b>Jegliche Chemotherapie</b>           | <b>43 (5,3)</b>            | <b>74 (9,1)</b>          |
| Capecitabin                             | 16 (2,0)                   | 24 (2,9)                 |
| Paclitaxel                              | 13 (1,6)                   | 28 (3,4)                 |
| Docetaxel                               | 12 (1,5)                   | 16 (2,0)                 |
| Vinorelbin                              | 9 (1,1)                    | 21 (2,6)                 |
| Carboplatin                             | 7 (0,9)                    | 8 (1,0)                  |
| Cyclophosphamid                         | 3 (0,4)                    | 6 (0,7)                  |
| Gemcitabin                              | 3 (0,4)                    | 2 (0,3)                  |
| Cisplatin                               | 2 (0,3)                    | 0                        |
| Cytarabin                               | 1 (0,1)                    | 0                        |
| Doxorubicin                             | 1 (0,1)                    | 3 (0,4)                  |
| Epirubicin                              | 1 (0,1)                    | 0                        |
| Eribulin                                | 1 (0,1)                    | 2 (0,3)                  |
| Fluoruracil                             | 1 (0,1)                    | 1 (0,1)                  |
| Idarubicin                              | 1 (0,1)                    | 0                        |
| Liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid    | 1 (0,1)                    | 2 (0,3)                  |
| Methotrexat                             | 1 (0,1)                    | 3 (0,4)                  |
| Irinotecan                              | 0                          | 1 (0,1)                  |
| Oxaliplatin                             | 0                          | 2 (0,3)                  |
| <b>Antihormonelle Therapien</b>         |                            |                          |
| <b>Jegliche antihormonelle Therapie</b> | <b>93 (11,4)</b>           | <b>95 (11,7)</b>         |
| Letrozol                                | 37 (4,5)                   | 32 (3,9)                 |
| Anastrozol                              | 25 (3,1)                   | 22 (2,7)                 |
| Tamoxifen                               | 22 (2,7)                   | 20 (2,5)                 |
| Exemestan                               | 17 (2,1)                   | 31 (3,8)                 |
| Fulvestrant                             | 9 (1,1)                    | 6 (0,7)                  |
| Goserelin                               | 3 (0,4)                    | 2 (0,3)                  |
| Triptorelin                             | 2 (0,3)                    | 0                        |
| Leuprorelin                             | 1 (0,1)                    | 0                        |
| Toremifen                               | 1 (0,1)                    | 0                        |
| <b>Sonstige Therapien</b>               |                            |                          |
| <b>Jegliche sonstige Therapie</b>       | <b>4 (0,5)</b>             | <b>12 (1,5)</b>          |
| Zolendronat                             | 2 (0,3)                    | 4 (0,5)                  |

| <b>ExteNET</b>                                                                                                                                                           | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Ibandronat                                                                                                                                                               | 1 (0,1)                    | 1 (0,1)                  |
| Dexamethason <sup>a</sup>                                                                                                                                                | 0                          | 1 (0,1)                  |
| Humulus Lupulus <sup>a</sup>                                                                                                                                             | 0                          | 1 (0,1)                  |
| Methylprednisolon <sup>a</sup>                                                                                                                                           | 0                          | 1 (0,1)                  |
| Pamidronat                                                                                                                                                               | 0                          | 1 (0,1)                  |
| Prüfpräparat                                                                                                                                                             | 0                          | 4 (0,5)                  |
| a: Gekennzeichnete Therapien stellen keine Anti-Tumorbehandlungen im engeren Sinne dar, wurden in der Datenbank aber als solche erfasst und werden daher mit abgebildet. |                            |                          |

Bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts wurde bei 3,3% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 6,5% der Patientinnen im Placebo-Arm eine Folgetherapie eingeleitet. Die mediane Zeit bis zur Folgetherapie wurde weder im Neratinib-Arm noch im Placebo-Arm erreicht.

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Neratinib (HR<sub>strat</sub> [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83]; p=0,0059). Dieses Ergebnis wird sowohl durch die nicht-stratifizierte Ereigniszeitanalyse (HR<sub>unstrat</sub> [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83]; p=0,0063), als auch auf Basis der Beurteilung des Behandlungsunterschieds anhand der Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,52 [0,33; 0,82]; p=0,0052) bestätigt.

Die statistisch signifikanten Vorteile für Neratinib zeigen sich auch in der Analyse auf Basis des letzten verfügbaren Datenschnitts (01.03.2017). Bis zu diesem Zeitpunkt wurde bei 15,7% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 20,5% der Patientinnen im Placebo-Arm eine Folgetherapie eingeleitet. Im Wesentlichen kamen antihormonelle (Neratinib vs. Placebo: 11,4% vs. 11,7%) und zielgerichtete Therapien (5,5% vs. 9,4%) sowie Chemotherapien (5,3% vs. 9,1%) zum Einsatz.

*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.*

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Die in der Studie dokumentierten Folgetherapien stellen zugelassene Optionen zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland in einer Rezidiv-

Situation dar. Für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie ist somit von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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

**4.3.1.3.1.4 EQ-5D VAS – RCT**

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Die EQ-5D VAS ist eine vertikale Skala, mittels derer die Patientinnen ihren Gesundheitszustand von 0 bis 100 beurteilen. Der Bezugszeitraum umfasst dabei den aktuellen Tag und ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Der Fragebogen sollte zu Baseline, den Monaten 1, 3, 6 und 9 während der Behandlungsphase sowie zur Visite zum Ende der Behandlung (spätestens nach zwölf Monaten, bei Behandlungsabbruch früher) ausgefüllt werden<sup>a</sup>.</p> <p><b>Statistische Analysen</b></p> <p>Es wurde eine MMRM-Analyse durchgeführt. Das Modell umfasst die Kovariaten Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt sowie den Interaktionsterm von Behandlung und Erhebungszeitpunkt, welche als feste Effekte betrachtet werden. Es wurde der adjustierte MW für die Veränderung gegenüber Baseline (LS-Mean Schätzer) sowohl je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, als auch über die Erhebungsdauer hinweg berechnet und der Behandlungsunterschied anhand der adjustierten Mittelwertdifferenz (LS-Mean Schätzer) mit zugehörigem 95%-KI dargestellt. Der Behandlungsunterschied wird auf Basis eines Wald-Tests untersucht. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz bei statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden wird Hedges'g herangezogen.</p> <p>Folgende ergänzende Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, definiert als Anteil der Patientinnen, für die die EQ-5D VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen sowie bezogen auf die Anzahl der Patientinnen pro Erhebungszeitpunkt im Behandlungsarm, zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft</li> <li>• Abbildung des deskriptiven Verlaufs des Gesundheitszustandes über die Erhebungsdauer hinweg anhand des MW sowie der Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm</li> </ul> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p> <p><b>Population</b></p> <p>Der Endpunkt wurde auf Basis der primären Analysepopulation ausgewertet.</p> |
| <p>a: Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde im Zuge von Amendment 9 eingestellt.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ExteNET                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |
| ITT: Intention-to-treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Im Zuge von Amendment 9 wurde die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte eingestellt, entsprechend sind die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS insbesondere zu den Erhebungszeitpunkten Monat 9 und Monat 12 verringert (siehe Tabelle 4-33). Die Auswertung des Endpunkts mittels MMRM-Analyse basiert dennoch auf allen randomisierten Patientinnen, wobei lediglich ein geringer Anteil der Patientinnen (Neratinib vs. Placebo: 18% vs. 14%) aufgrund fehlender Werte zu Baseline und/oder einem späteren Erhebungszeitpunkt nicht berücksichtigt werden konnte. Demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Ergebnisse aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht für alle Patientinnen auf dem gesamten ursprünglich geplanten Erhebungszeitraum (1 Jahr oder bis zum vorzeitigen Abbruch) basieren und somit nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D VAS ist als hoch einzustufen.

*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.*

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für EQ-5D VAS (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt, 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                                                                                                                                                                       | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib |                                | Placebo |                                | Behandlungsunterschied                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|--------------------------------|---------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                               |                     | N         | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | N       | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | LS-Mean [95%-KI]; p-Wert<br>Hedges'g [95%-KI]               |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                                                                     |                     |           |                                |         |                                |                                                             |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                                                                     | Baseline            | 727       | 80,7 (13,21)                   | 728     | 81,3 (13,32)                   | -                                                           |
|                                                                                                                                                                                                               | Monat 1             | 642       | -4,38 [-5,29; -3,48]           | 683     | -2,29 [-3,17; -1,41]           | <b>-2,09 [-3,36; -0,83]; 0,0012</b><br>-0,18 [-0,29; -0,07] |
|                                                                                                                                                                                                               | Monat 3             | 513       | -2,76 [-3,79; -1,72]           | 648     | -3,09 [-4,02; -2,15]           | 0,33 [-1,06; 1,72]; 0,6420                                  |
|                                                                                                                                                                                                               | Monat 6             | 440       | -3,77 [-4,90; -2,63]           | 592     | -2,72 [-3,73; -1,72]           | -1,04 [-2,56; 0,48]; 0,1789                                 |
|                                                                                                                                                                                                               | Monat 9             | 366       | -2,62 [-3,82; -1,43]           | 506     | -2,24 [-3,28; -1,20]           | -0,39 [-1,97; 1,20]; 0,6330                                 |
|                                                                                                                                                                                                               | Monat 12            | 307       | -2,84 [-4,21; -1,48]           | 436     | -2,39 [-3,56; -1,23]           | -0,45 [-2,24; 1,34]; 0,6223                                 |
|                                                                                                                                                                                                               | Gesamt              | 670       | -3,27 [-4,08; -2,47]           | 703     | -2,55 [-3,28; -1,81]           | -0,73 [-1,82; 0,36]; 0,1906                                 |
| Statistisch signifikante (p-Wert des LS-Mean <0,05) sowie klinisch relevante (95%-KI des Hedges'g vollständig oberhalb von 0,20 bzw. unterhalb von -0,20) Unterschiede sind jeweils im Fettdruck dargestellt. |                     |           |                                |         |                                |                                                             |
| EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standard-abweichung; VAS: Visuelle Analogskala           |                     |           |                                |         |                                |                                                             |



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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Ergänzende Analyse: Rücklaufquote) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                                 | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib                               |                                                  | Placebo                                 |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                         |                     | Rücklauf/Randomisierte Patientinnen (%) | Rücklauf/Patientinnen pro Erhebungszeitpunkt (%) | Rücklauf/Randomisierte Patientinnen (%) | Rücklauf/Patientinnen pro Erhebungszeitpunkt (%) |
| Ergänzende Analyse: Rücklaufquote                                       |                     |                                         |                                                  |                                         |                                                  |
| EQ-5D VAS                                                               | Baseline            | 727/816 (89,1)                          | 727/811 (89,6)                                   | 728/815 (89,3)                          | 728/814 (89,4)                                   |
|                                                                         | Monat 1             | 682/816 (83,6)                          | 682/757 (90,1)                                   | 740/815 (90,8)                          | 740/800 (92,5)                                   |
|                                                                         | Monat 3             | 547/816 (67,0)                          | 547/622 (87,9)                                   | 705/815 (86,5)                          | 705/773 (91,2)                                   |
|                                                                         | Monat 6             | 471/816 (57,7)                          | 471/551 (85,5)                                   | 643/815 (78,9)                          | 643/744 (86,4)                                   |
|                                                                         | Monat 9             | 391/816 (47,9)                          | 391/520 (75,2)                                   | 552/815 (67,7)                          | 552/704 (78,4)                                   |
|                                                                         | Monat 12            | 327/816 (40,1)                          | 327/755 (43,3)                                   | 473/815 (58,0)                          | 473/780 (60,6)                                   |
| EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala |                     |                                         |                                                  |                                         |                                                  |

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                                                                         | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib                     |              |                                |              | Placebo                       |              |                                |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|
|                                                                                                                 |                     | Wert zum jeweiligen Zeitpunkt |              | Veränderung gegenüber Baseline |              | Wert zum jeweiligen Zeitpunkt |              | Veränderung gegenüber Baseline |              |
|                                                                                                                 |                     | N                             | MW (SD)      | N                              | MW (SD)      | N                             | MW (SD)      | N                              | MW (SD)      |
| Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs                                                         |                     |                               |              |                                |              |                               |              |                                |              |
| EQ-5D VAS                                                                                                       | Baseline            | 727                           | 80,7 (13,21) | -                              | -            | 728                           | 81,3 (13,32) | -                              | -            |
|                                                                                                                 | Monat 1             | 682                           | 76,7 (14,77) | 642                            | -4,2 (13,67) | 740                           | 79,6 (14,18) | 683                            | -2,4 (11,33) |
|                                                                                                                 | Monat 3             | 547                           | 78,5 (13,84) | 513                            | -2,3 (13,08) | 705                           | 78,7 (15,38) | 648                            | -3,2 (13,16) |
|                                                                                                                 | Monat 6             | 471                           | 78,3 (14,45) | 440                            | -3,3 (14,51) | 643                           | 79,3 (14,64) | 592                            | -2,6 (13,23) |
|                                                                                                                 | Monat 9             | 391                           | 79,2 (13,64) | 366                            | -1,9 (12,99) | 552                           | 79,5 (14,93) | 506                            | -2,0 (14,02) |
|                                                                                                                 | Monat 12            | 327                           | 79,6 (14,11) | 307                            | -2,1 (14,52) | 473                           | 79,6 (15,17) | 436                            | -2,1 (14,04) |
| EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala |                     |                               |              |                                |              |                               |              |                                |              |

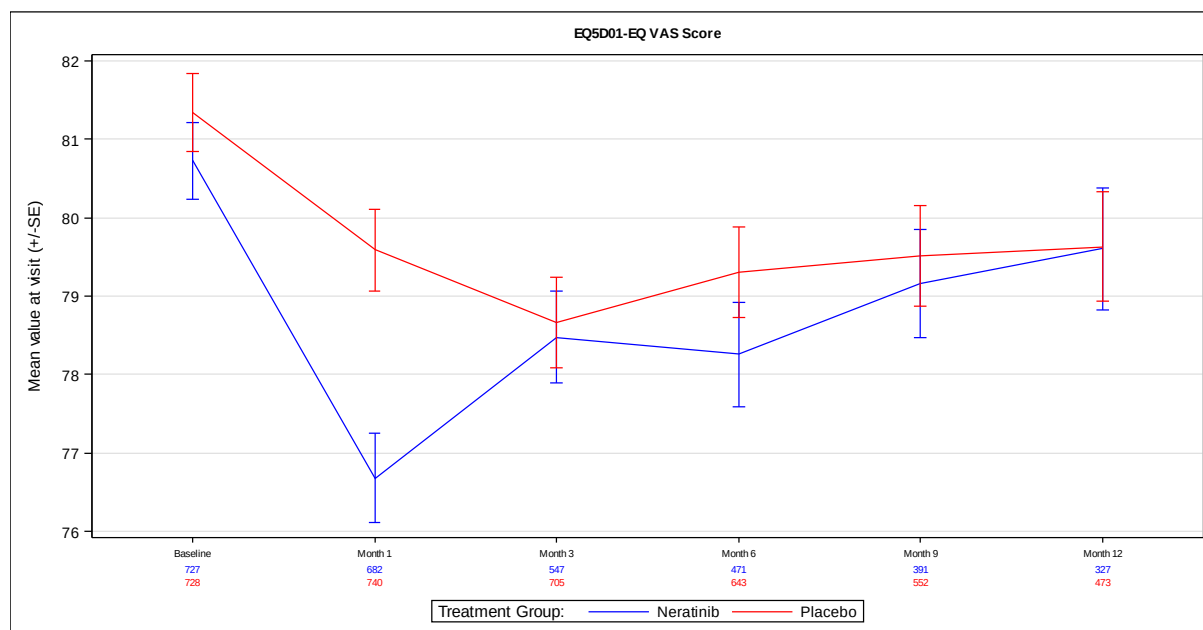


Abbildung 4-16: Deskriptiver Verlauf für EQ-5D VAS (MW [ $\pm$ SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

Gemäß der MMRM-Analyse zeigt sich nur zum Erhebungszeitpunkt Monat 1 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, welcher zuungunsten von Neratinib ausfällt (LS-Mean [95%-KI]: -2,09 [-3,36; -0,83];  $p=0,0012$ ). Jedoch ist dieser Unterschied nicht klinisch relevant (Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,18 [-0,29; -0,07]). In der Auswertung über alle Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen (LS-Mean [95%-KI]: -0,73 [-1,82; 0,36];  $p=0,1906$ ).

*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.*

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt EQ-5D VAS ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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

**4.3.1.3.1.5 FACT-B – RCT**

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts FACT-B

| Studie  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ExteNET | <p>Der Fragebogen FACT-B (Version 4.0) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Mammakarzinom. Er besteht aus dem generischen Grundmodul FACT-G und einer weiteren indikationsspezifischen Subskala.</p> <p>Der FACT-G umfasst 27 Items, anhand derer die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronischen Erkrankungen hinsichtlich der folgenden vier Bereiche (Subskalen) bewertet wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PWB</li> <li>• SWB</li> <li>• EWB</li> <li>• FWB</li> </ul> <p>Zusammengefasst ergibt sich der FACT-G Gesamtscore, welcher Werte zwischen 0 und 108 annimmt.</p> <p>Die BCS besteht aus weiteren 10 Items, wobei bei der Berechnung des Scores nur 9 Items eingehen, so dass die Subskala Werte zwischen 0 und 36 annimmt.</p> <p>Der FACT-B Gesamtscore errechnet sich aus dem FACT-G Gesamtscore und der Mammakarzinom-spezifischen Subskala und nimmt damit Werte zwischen 0 und 144 an.</p> <p>Zusätzlich lässt sich der TOI-PFB berechnen, welcher sich aus den Subskalen PWB, FWB und BCS zusammensetzt und entsprechend Werte zwischen 0 und 92 annimmt. Zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Hinblick auf die emotionalen und sozialen Komponenten von Patientinnen mit Mammakarzinom wurde in der Studie ein weiterer TOI berechnet; der TOI-ESB besteht aus den Subskalen EWB, SWB und BCS.</p> <p>Der Bezugszeitraum umfasst die vergangenen sieben Tage und ein höherer Wert entspricht stets einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Als primär relevant für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des FACT-G Gesamtscore, der BCS, des FACT-B Gesamtscore und des TOI-PFB erachtet.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Der Fragebogen sollte zu Baseline, den Monaten 1, 3, 6 und 9 während der Behandlungsphase, sowie zur Visite zum Ende der Behandlung (spätestens nach zwölf Monaten, bei Behandlungsabbruch früher) ausgefüllt werden<sup>a</sup>.</p> <p><b>Statistische Analysen</b></p> <p>Es wurde eine MMRM-Analyse durchgeführt. Das Modell umfasst die Kovariaten Baseline-Wert, Behandlung, Visite sowie den Interaktionsterm von Behandlung und Erhebungszeitpunkt, welche als feste Effekte betrachtet werden. Es wurde der adjustierte MW für die Veränderung gegenüber Baseline (LS-Mean Schätzer) sowohl je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, als auch über die Erhebungsdauer hinweg berechnet und der Behandlungsunterschied anhand der adjustierten Mittelwertdifferenz (LS-Mean Schätzer) mit zugehörigem 95%-KI dargestellt. Der Behandlungsunterschied wird auf Basis eines Wald-Tests untersucht. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz bei statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden wird Hedges'g herangezogen.</p> <p>Folgende ergänzende Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der Subskalen des FACT-G und des TOI-ESB mittels der zuvor beschriebenen MMRM-Analyse</li> <li>• Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, definiert als Anteil der Patientinnen, für die der FACT-B zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar</li> </ul> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>ist, bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen sowie bezogen auf die Anzahl der Patientinnen pro Erhebungszeitpunkt im Behandlungsarm, zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abbildung des deskriptiven Verlaufs der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Erhebungsdauer hinweg anhand des MW sowie der Veränderung gegenüber Baseline je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm</li> </ul> <p>Wurden einzelne Items einer Skala nicht beantwortet, wurden die fehlenden Werte – solange mehr als 50% der Items der jeweiligen Skala beantwortet wurden – durch den errechneten Durchschnittswert aus den vorhandenen Antworten der jeweiligen Skala ersetzt. Der Wert der FACT-Skalen wird als aussagekräftig angesehen, solange mehr als 80% der Items beantwortet wurden.</p> <p><b>Population</b></p> <p>Der Endpunkt wurde auf Basis der primären Analysepopulation ausgewertet.</p> |
| <p>a: Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde im Zuge von Amendment 9 eingestellt.</p> <p>BCS: Mammakarzinom-spezifische Subskala; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SWB: Soziales und Familiäres Wohlbefinden; TOI-ESB: Emotionaler/sozialer und familiärer/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index; TOI-PFB: Körperlicher/funktionaler/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index</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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-B 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ExteNET                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |
| ITT: Intention-to-treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Im Zuge von Amendment 9 wurde die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte eingestellt, entsprechend sind die Rücklaufquoten des FACT-B insbesondere zu den Erhebungszeitpunkten Monat 9 und

Monat 12 verringert (siehe Tabelle 4-38). Die Auswertung des Endpunkts mittels MMRM-Analyse basiert dennoch auf allen randomisierten Patientinnen, wobei lediglich ein geringer Anteil der Patientinnen (Neratinib vs. Placebo: 19% vs. 14%) aufgrund fehlender Werte zu Baseline und/oder einem späteren Erhebungszeitpunkt nicht berücksichtigt werden konnte. Demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Ergebnisse aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht für alle Patientinnen auf dem gesamten ursprünglich geplanten Erhebungszeitraum (1 Jahr oder bis zum vorzeitigen Abbruch) basieren und somit nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FACT-B ist als hoch einzustufen.

*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.*

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für FACT-B (MMRM-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET            | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib |                                | Placebo |                                | Behandlungsunterschied                                                 |
|--------------------|---------------------|-----------|--------------------------------|---------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                    |                     | N         | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | N       | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | LS-Mean [95%-KI]; p-Wert<br>Hedges'g [95%-KI]                          |
| FACT-B             |                     |           |                                |         |                                |                                                                        |
| FACT-G Gesamtscore | Baseline            | 718       | 89,3 (12,03)                   | 726     | 89,3 (12,38)                   | -                                                                      |
|                    | Monat 1             | 628       | -4,75 [-5,43; -4,08]           | 674     | -1,75 [-2,40; -1,09]           | <b>-3,00 [-3,94; -2,07]; &lt;0,0001</b><br><b>-0,35 [-0,46; -0,24]</b> |
|                    | Monat 3             | 503       | -3,54 [-4,33; -2,74]           | 645     | -3,06 [-3,78; -2,34]           | -0,48 [-1,55; 0,59]; 0,3806                                            |
|                    | Monat 6             | 435       | -4,33 [-5,23; -3,44]           | 591     | -3,33 [-4,13; -2,54]           | -1,00 [-2,20; 0,20]; 0,1026                                            |
|                    | Monat 9             | 361       | -4,56 [-5,54; -3,58]           | 502     | -3,14 [-4,00; -2,28]           | <b>-1,42 [-2,73; -0,12]; 0,0327</b><br>-0,15 [-0,28; -0,01]            |
|                    | Monat 12            | 303       | -4,49 [-5,56; -3,42]           | 436     | -3,33 [-4,25; -2,41]           | -1,16 [-2,57; 0,25]; 0,1069                                            |
|                    | Gesamt              | 659       | -4,33 [-5,03; -3,64]           | 700     | -2,92 [-3,56; -2,29]           | <b>-1,41 [-2,35; -0,47]; 0,0033</b><br>-0,16 [-0,27; -0,05]            |
| BCS                | Baseline            | 718       | 24,5 (5,54)                    | 726     | 24,6 (5,48)                    | -                                                                      |
|                    | Monat 1             | 628       | 0,42 [0,15; 0,70]              | 674     | 0,05 [-0,22; 0,31]             | 0,38 [-0,01; 0,76]; 0,0538                                             |
|                    | Monat 3             | 503       | 0,61 [0,27; 0,96]              | 645     | -0,39 [-0,70; -0,08]           | <b>1,00 [0,54; 1,47]; &lt;0,0001</b><br>0,25 [0,13; 0,37]              |
|                    | Monat 6             | 435       | 0,55 [0,19; 0,91]              | 591     | -0,22 [-0,54; 0,10]            | <b>0,77 [0,29; 1,26]; 0,0017</b><br>0,20 [0,07; 0,32]                  |
|                    | Monat 9             | 361       | 0,72 [0,32; 1,12]              | 502     | -0,21 [-0,56; 0,14]            | <b>0,93 [0,40; 1,46]; 0,0007</b><br>0,23 [0,10; 0,37]                  |

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

| ExteNET            | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib |                                | Placebo |                                | Behandlungsunterschied                                          |
|--------------------|---------------------|-----------|--------------------------------|---------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                    |                     | N         | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | N       | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | LS-Mean [95%-KI]; p-Wert<br>Hedges'g [95%-KI]                   |
|                    | Monat 12            | 303       | 0,20 [-0,22; 0,62]             | 436     | -0,20 [-0,57; 0,16]            | 0,40 [-0,15; 0,95]; 0,1573                                      |
|                    | Gesamt              | 659       | 0,50 [0,22; 0,78]              | 700     | -0,20 [-0,45; 0,06]            | <b>0,70 [0,32; 1,07]; 0,0003</b><br>0,20 [0,09; 0,30]           |
| FACT-B Gesamtscore | Baseline            | 718       | 113,8 (15,76)                  | 726     | 113,9 (16,03)                  | -                                                               |
|                    | Monat 1             | 628       | -4,33 [-5,14; -3,52]           | 674     | -1,71 [-2,50; -0,93]           | <b>-2,61 [-3,74; -1,49]; &lt;0,0001</b><br>-0,25 [-0,36; -0,14] |
|                    | Monat 3             | 503       | -2,94 [-3,93; -1,95]           | 645     | -3,46 [-4,36; -2,57]           | 0,52 [-0,81; 1,86]; 0,4424                                      |
|                    | Monat 6             | 435       | -3,82 [-4,92; -2,71]           | 591     | -3,58 [-4,56; -2,59]           | -0,24 [-1,72; 1,24]; 0,7472                                     |
|                    | Monat 9             | 361       | -3,86 [-5,09; -2,64]           | 502     | -3,36 [-4,44; -2,29]           | -0,50 [-2,13; 1,13]; 0,5454                                     |
|                    | Monat 12            | 303       | -4,33 [-5,64; -3,02]           | 436     | -3,58 [-4,71; -2,44]           | -0,75 [-2,49; 0,98]; 0,3944                                     |
|                    | Gesamt              | 659       | -3,86 [-4,72; -2,99]           | 700     | -3,14 [-3,93; -2,35]           | -0,72 [-1,89; 0,45]; 0,2291                                     |
| TOI-PFB            | Baseline            | 718       | 71,4 (10,59)                   | 726     | 71,5 (10,73)                   | -                                                               |
|                    | Monat 1             | 628       | -3,54 [-4,14; -2,95]           | 674     | -1,17 [-1,75; -0,60]           | <b>-2,37 [-3,19; -1,54]; &lt;0,0001</b><br>-0,31 [-0,42; -0,20] |
|                    | Monat 3             | 503       | -2,14 [-2,83; -1,45]           | 645     | -2,12 [-2,74; -1,49]           | -0,02 [-0,95; 0,91]; 0,9660                                     |
|                    | Monat 6             | 435       | -2,48 [-3,24; -1,73]           | 591     | -2,05 [-2,71; -1,38]           | -0,44 [-1,44; 0,57]; 0,3952                                     |
|                    | Monat 9             | 361       | -2,18 [-3,02; -1,35]           | 502     | -1,81 [-2,54; -1,08]           | -0,37 [-1,48; 0,74]; 0,5105                                     |
|                    | Monat 12            | 303       | -2,67 [-3,56; -1,78]           | 436     | -1,78 [-2,55; -1,02]           | -0,89 [-2,06; 0,28]; 0,1372                                     |



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

| ExteNET                                                                        | Erhebungszeitpunkt | Neratinib |                                | Placebo |                                | Behandlungsunterschied                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------------------|---------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                |                    | N         | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | N       | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | LS-Mean [95%-KI]; p-Wert<br>Hedges'g [95%-KI]                          |
|                                                                                | Gesamt             | 659       | -2,60 [-3,19; -2,02]           | 700     | -1,79 [-2,32; -1,25]           | <b>-0,82 [-1,61; -0,02]; 0,0436</b><br>-0,11 [-0,22; 0,00]             |
| <b>Ergänzende Analyse: Auswertung der Subskalen des FACT-G und des TOI-ESB</b> |                    |           |                                |         |                                |                                                                        |
| PWB                                                                            | Baseline           | 718       | 25,1 (2,86)                    | 726     | 25,1 (3,00)                    | -                                                                      |
|                                                                                | Monat 1            | 628       | -3,05 [-3,33; -2,77]           | 674     | -0,65 [-0,93; -0,38]           | <b>-2,40 [-2,79; -2,00]; &lt;0,0001</b><br><b>-0,66 [-0,77; -0,55]</b> |
|                                                                                | Monat 3            | 503       | -1,91 [-2,18; -1,64]           | 645     | -0,83 [-1,08; -0,59]           | <b>-1,07 [-1,44; -0,71]; &lt;0,0001</b><br><b>-0,35 [-0,46; -0,23]</b> |
|                                                                                | Monat 6            | 435       | -1,86 [-2,15; -1,56]           | 591     | -0,82 [-1,08; -0,56]           | <b>-1,03 [-1,42; -0,64]; &lt;0,0001</b><br>-0,32 [-0,45; -0,20]        |
|                                                                                | Monat 9            | 361       | -1,65 [-1,95; -1,34]           | 502     | -0,77 [-1,03; -0,50]           | <b>-0,88 [-1,28; -0,48]; &lt;0,0001</b><br>-0,30 [-0,43; -0,16]        |
|                                                                                | Monat 12           | 303       | -1,67 [-2,00; -1,34]           | 436     | -0,59 [-0,87; -0,31]           | <b>-1,08 [-1,52; -0,65]; &lt;0,0001</b><br><b>-0,37 [-0,51; -0,22]</b> |
|                                                                                | Gesamt             | 659       | -2,03 [-2,25; -1,81]           | 700     | -0,73 [-0,94; -0,53]           | <b>-1,29 [-1,59; -0,99]; &lt;0,0001</b><br><b>-0,46 [-0,57; -0,35]</b> |
| SWB                                                                            | Baseline           | 718       | 22,8 (4,60)                    | 726     | 22,8 (4,72)                    | -                                                                      |
|                                                                                | Monat 1            | 628       | -0,53 [-0,78; -0,28]           | 674     | -0,43 [-0,67; -0,19]           | -0,10 [-0,45; 0,25]; 0,5637                                            |
|                                                                                | Monat 3            | 503       | -0,48 [-0,78; -0,18]           | 645     | -0,96 [-1,23; -0,68]           | <b>0,48 [0,07; 0,89]; 0,0219</b><br>0,14 [0,02; 0,25]                  |
|                                                                                | Monat 6            | 435       | -0,75 [-1,09; -0,42]           | 591     | -1,02 [-1,32; -0,73]           | 0,27 [-0,18; 0,72]; 0,2372                                             |

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

| ExteNET | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib |                                | Placebo |                                | Behandlungsunterschied                                      |
|---------|---------------------|-----------|--------------------------------|---------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|         |                     | N         | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | N       | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | LS-Mean [95%-KI]; p-Wert<br>Hedges'g [95%-KI]               |
|         | Monat 9             | 361       | -1,04 [-1,42; -0,67]           | 502     | -1,14 [-1,47; -0,81]           | 0,10 [-0,40; 0,60]; 0,7000                                  |
|         | Monat 12            | 303       | -1,07 [-1,48; -0,67]           | 436     | -1,31 [-1,66; -0,96]           | 0,24 [-0,30; 0,78]; 0,3832                                  |
|         | Gesamt              | 659       | -0,78 [-1,04; -0,52]           | 700     | -0,97 [-1,21; -0,73]           | 0,20 [-0,16; 0,55]; 0,2760                                  |
| EWB     | Baseline            | 718       | 19,6 (3,55)                    | 726     | 19,6 (3,44)                    | -                                                           |
|         | Monat 1             | 628       | -0,26 [-0,46; -0,06]           | 674     | -0,13 [-0,32; 0,06]            | -0,13 [-0,41; 0,14]; 0,3475                                 |
|         | Monat 3             | 503       | -0,27 [-0,52; -0,03]           | 645     | -0,40 [-0,62; -0,18]           | 0,13 [-0,20; 0,46]; 0,4315                                  |
|         | Monat 6             | 435       | -0,49 [-0,75; -0,23]           | 591     | -0,51 [-0,74; -0,28]           | 0,02 [-0,32; 0,37]; 0,9025                                  |
|         | Monat 9             | 361       | -0,53 [-0,81; -0,24]           | 502     | -0,39 [-0,63; -0,14]           | -0,14 [-0,52; 0,24]; 0,4713                                 |
|         | Monat 12            | 303       | -0,44 [-0,72; -0,15]           | 436     | -0,44 [-0,69; -0,20]           | 0,01 [-0,37; 0,38]; 0,9729                                  |
|         | Gesamt              | 659       | -0,40 [-0,59; -0,21]           | 700     | -0,37 [-0,55; -0,20]           | -0,02 [-0,28; 0,23]; 0,8633                                 |
| FWB     | Baseline            | 718       | 21,7 (4,63)                    | 726     | 21,8 (4,79)                    | -                                                           |
|         | Monat 1             | 628       | -0,93 [-1,17; -0,69]           | 674     | -0,57 [-0,80; -0,33]           | <b>-0,37 [-0,70; -0,03]; 0,0348</b><br>-0,12 [-0,23; -0,01] |
|         | Monat 3             | 503       | -0,79 [-1,09; -0,49]           | 645     | -0,89 [-1,16; -0,62]           | 0,10 [-0,31; 0,50]; 0,6443                                  |
|         | Monat 6             | 435       | -1,07 [-1,39; -0,75]           | 591     | -0,99 [-1,27; -0,71]           | -0,08 [-0,51; 0,35]; 0,7184                                 |
|         | Monat 9             | 361       | -1,16 [-1,52; -0,80]           | 502     | -0,83 [-1,14; -0,51]           | -0,33 [-0,81; 0,14]; 0,1712                                 |
|         | Monat 12            | 303       | -1,09 [-1,48; -0,69]           | 436     | -0,95 [-1,28; -0,61]           | -0,14 [-0,66; 0,38]; 0,5971                                 |
|         | Gesamt              | 659       | -1,01 [-1,25; -0,76]           | 700     | -0,84 [-1,07; -0,62]           | -0,16 [-0,50; 0,17]; 0,3305                                 |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib |                                | Placebo |                                | Behandlungsunterschied                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|--------------------------------|---------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     | N         | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | N       | MW (SD)/<br>Δ LS-Mean [95%-KI] | LS-Mean [95%-KI]; p-Wert<br>Hedges'g [95%-KI]         |
| TOI-ESB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Baseline            | 718       | 66,9 (10,58)                   | 726     | 67,0 (10,62)                   | -                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Monat 1             | 628       | -0,37 [-0,87; 0,13]            | 674     | -0,51 [-0,99; -0,03]           | 0,14 [-0,56; 0,83]; 0,6944                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Monat 3             | 503       | -0,16 [-0,80; 0,49]            | 645     | -1,75 [-2,34; -1,17]           | <b>1,60 [0,72; 2,47]; 0,0004</b><br>0,21 [0,10; 0,33] |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Monat 6             | 435       | -0,72 [-1,43; -0,01]           | 591     | -1,77 [-2,40; -1,14]           | <b>1,05 [0,10; 2,00]; 0,0308</b><br>0,14 [0,01; 0,26] |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Monat 9             | 361       | -0,89 [-1,69; -0,09]           | 502     | -1,76 [-2,46; -1,06]           | 0,87 [-0,19; 1,93]; 0,1080                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Monat 12            | 303       | -1,38 [-2,21; -0,54]           | 436     | -1,99 [-2,72; -1,27]           | 0,62 [-0,49; 1,73]; 0,2749                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Gesamt              | 659       | -0,70 [-1,26; -0,15]           | 700     | -1,56 [-2,06; -1,05]           | <b>0,85 [0,10; 1,61]; 0,0261</b><br>0,12 [0,01; 0,23] |
| <b>Statistisch signifikante (p-Wert des LS-Mean &lt;0,05) sowie klinisch relevante (95%-KI des Hedges'g vollständig oberhalb von 0,20 bzw. unterhalb von -0,20) Behandlungsunterschiede sind jeweils im Fettdruck dargestellt.</b><br>BCS: Mammakarzinom-spezifische Subskala; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FWB: Funktionales Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SD: Standardabweichung; SWB: Soziales und Familiäres Wohlbefinden; TOI-ESB: Emotionaler/sozialer und familiärer/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index; TOI-PFB: Körperlicher/funktionaler/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index |                     |           |                                |         |                                |                                                       |

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für FACT-B (Ergänzende Analyse: Rücklaufquote) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                           | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib                               |                                                  | Placebo                                 |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                   |                     | Rücklauf/Randomisierte Patientinnen (%) | Rücklauf/Patientinnen pro Erhebungszeitpunkt (%) | Rücklauf/Randomisierte Patientinnen (%) | Rücklauf/Patientinnen pro Erhebungszeitpunkt (%) |
| Ergänzende Analyse: Rücklaufquote                                 |                     |                                         |                                                  |                                         |                                                  |
| FACT-B                                                            | Baseline            | 718/816 (88,0)                          | 718/811 (88,5)                                   | 726/815 (89,1)                          | 726/814 (89,2)                                   |
|                                                                   | Monat 1             | 677/816 (83,0)                          | 677/757 (89,4)                                   | 732/815 (89,8)                          | 732/800 (91,5)                                   |
|                                                                   | Monat 3             | 542/816 (66,4)                          | 542/622 (87,1)                                   | 701/815 (86,0)                          | 701/773 (90,7)                                   |
|                                                                   | Monat 6             | 468/816 (57,4)                          | 468/551 (84,9)                                   | 641/815 (78,7)                          | 641/744 (86,2)                                   |
|                                                                   | Monat 9             | 387/816 (47,4)                          | 387/520 (74,4)                                   | 547/815 (67,1)                          | 547/704 (77,7)                                   |
|                                                                   | Monat 12            | 325/816 (39,8)                          | 325/755 (43,0)                                   | 471/815 (57,8)                          | 471/780 (60,4)                                   |
| FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer |                     |                                         |                                                  |                                         |                                                  |

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für FACT-B (Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                 | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib                     |              |                                |              | Placebo                       |              |                                |              |
|---------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|
|                                                         |                     | Wert zum jeweiligen Zeitpunkt |              | Veränderung gegenüber Baseline |              | Wert zum jeweiligen Zeitpunkt |              | Veränderung gegenüber Baseline |              |
|                                                         |                     | N                             | MW (SD)      | N                              | MW (SD)      | N                             | MW (SD)      | N                              | MW (SD)      |
| Ergänzende Analyse: Abbildung des deskriptiven Verlaufs |                     |                               |              |                                |              |                               |              |                                |              |
| FACT-G Gesamtscore                                      | Baseline            | 718                           | 89,3 (12,03) | -                              | -            | 726                           | 89,3 (12,38) | -                              | -            |
|                                                         | Monat 1             | 677                           | 85,0 (14,13) | 628                            | -4,7 (9,85)  | 732                           | 87,9 (13,12) | 674                            | -1,8 (7,75)  |
|                                                         | Monat 3             | 542                           | 86,8 (13,17) | 503                            | -3,1 (9,19)  | 701                           | 86,7 (14,58) | 645                            | -3,0 (9,33)  |
|                                                         | Monat 6             | 468                           | 86,4 (13,79) | 435                            | -3,6 (9,63)  | 641                           | 86,6 (14,52) | 591                            | -3,1 (10,15) |
|                                                         | Monat 9             | 387                           | 86,0 (14,25) | 361                            | -3,8 (10,44) | 547                           | 86,6 (14,80) | 502                            | -2,9 (10,29) |
|                                                         | Monat 12            | 325                           | 87,1 (14,13) | 303                            | -3,7 (10,35) | 471                           | 87,2 (14,67) | 436                            | -2,9 (10,93) |
| BCS                                                     | Baseline            | 718                           | 24,5 (5,54)  | -                              | -            | 726                           | 24,6 (5,48)  | -                              | -            |
|                                                         | Monat 1             | 677                           | 25,0 (5,39)  | 628                            | 0,4 (3,68)   | 732                           | 24,7 (5,64)  | 674                            | 0,0 (3,76)   |
|                                                         | Monat 3             | 542                           | 25,1 (5,49)  | 503                            | 0,6 (4,19)   | 701                           | 24,3 (5,92)  | 645                            | -0,4 (4,35)  |
|                                                         | Monat 6             | 468                           | 25,1 (5,34)  | 435                            | 0,6 (4,35)   | 641                           | 24,4 (5,79)  | 591                            | -0,1 (4,31)  |
|                                                         | Monat 9             | 387                           | 25,1 (5,52)  | 361                            | 0,8 (4,56)   | 547                           | 24,3 (6,03)  | 502                            | -0,2 (4,44)  |
|                                                         | Monat 12            | 325                           | 24,8 (5,47)  | 303                            | 0,1 (4,59)   | 471                           | 24,4 (6,00)  | 436                            | -0,1 (4,40)  |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Erhebungs-zeitpunkt | Neratinib                     |               |                                |              | Placebo                       |               |                                |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     | Wert zum jeweiligen Zeitpunkt |               | Veränderung gegenüber Baseline |              | Wert zum jeweiligen Zeitpunkt |               | Veränderung gegenüber Baseline |              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     | N                             | MW (SD)       | N                              | MW (SD)      | N                             | MW (SD)       | N                              | MW (SD)      |
| FACT-B Gesamtscore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Baseline            | 718                           | 113,8 (15,76) | -                              | -            | 726                           | 113,9 (16,03) | -                              | -            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 1             | 677                           | 109,9 (17,65) | 628                            | -4,3 (11,59) | 732                           | 112,6 (17,08) | 674                            | -1,8 (9,63)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 3             | 542                           | 111,9 (16,79) | 503                            | -2,5 (11,49) | 701                           | 110,9 (18,86) | 645                            | -3,4 (11,69) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 6             | 468                           | 111,5 (17,51) | 435                            | -3,0 (12,19) | 641                           | 111,1 (18,72) | 591                            | -3,3 (12,57) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 9             | 387                           | 111,1 (18,05) | 361                            | -3,1 (13,25) | 547                           | 110,9 (19,17) | 502                            | -3,1 (12,91) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 12            | 325                           | 111,9 (18,07) | 303                            | -3,6 (13,48) | 471                           | 111,6 (19,05) | 436                            | -3,0 (13,20) |
| TOI-PFB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Baseline            | 718                           | 71,4 (10,59)  | -                              | -            | 726                           | 71,5 (10,73)  | -                              | -            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 1             | 677                           | 68,1 (12,24)  | 628                            | -3,5 (8,89)  | 732                           | 70,7 (11,47)  | 674                            | -1,2 (6,55)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 3             | 542                           | 69,8 (11,49)  | 503                            | -1,8 (8,29)  | 701                           | 69,7 (12,44)  | 645                            | -2,1 (7,94)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 6             | 468                           | 69,8 (11,87)  | 435                            | -1,8 (8,56)  | 641                           | 69,9 (12,61)  | 591                            | -1,9 (8,28)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 9             | 387                           | 70,0 (12,25)  | 361                            | -1,5 (9,46)  | 547                           | 69,8 (12,61)  | 502                            | -1,7 (8,35)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Monat 12            | 325                           | 70,3 (12,06)  | 303                            | -2,0 (9,39)  | 471                           | 70,4 (12,48)  | 436                            | -1,4 (8,67)  |
| BCS: Mammakarzinom-spezifische Subskala; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FWB: Funktionales Wohlbefinden; MW: Mittelwert; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SD: Standardabweichung; SWB: Soziales und Familiäres Wohlbefinden; TOI-PFB: Körperlicher/funktionaler/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index |                     |                               |               |                                |              |                               |               |                                |              |

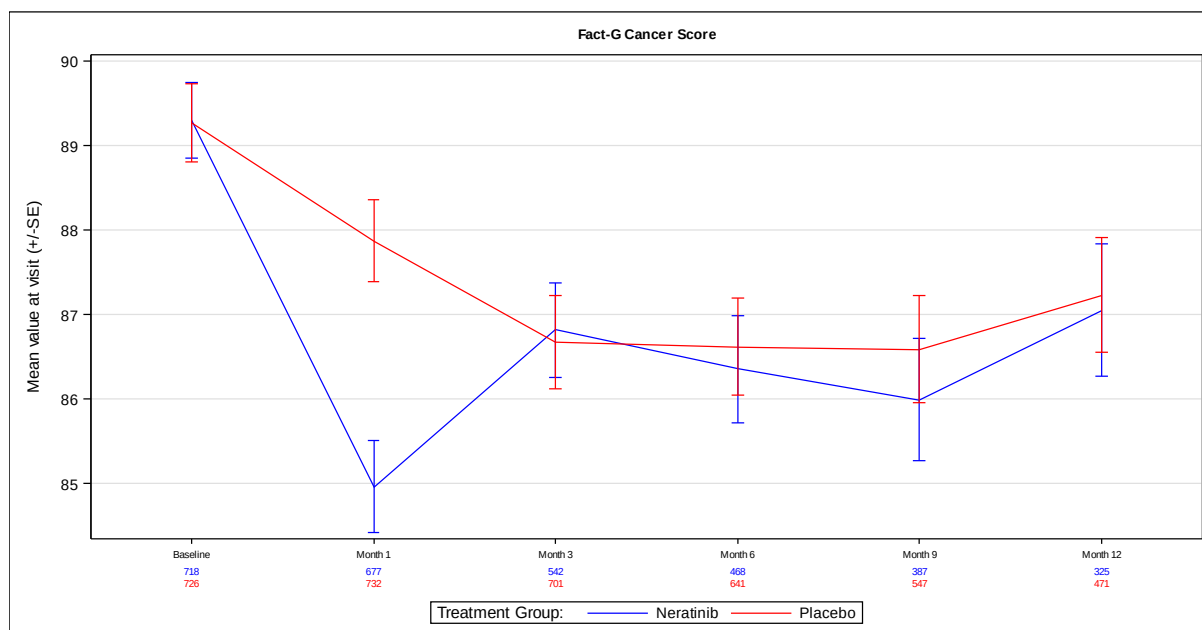


Abbildung 4-17: Deskriptiver Verlauf für FACT-G Gesamtscore (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

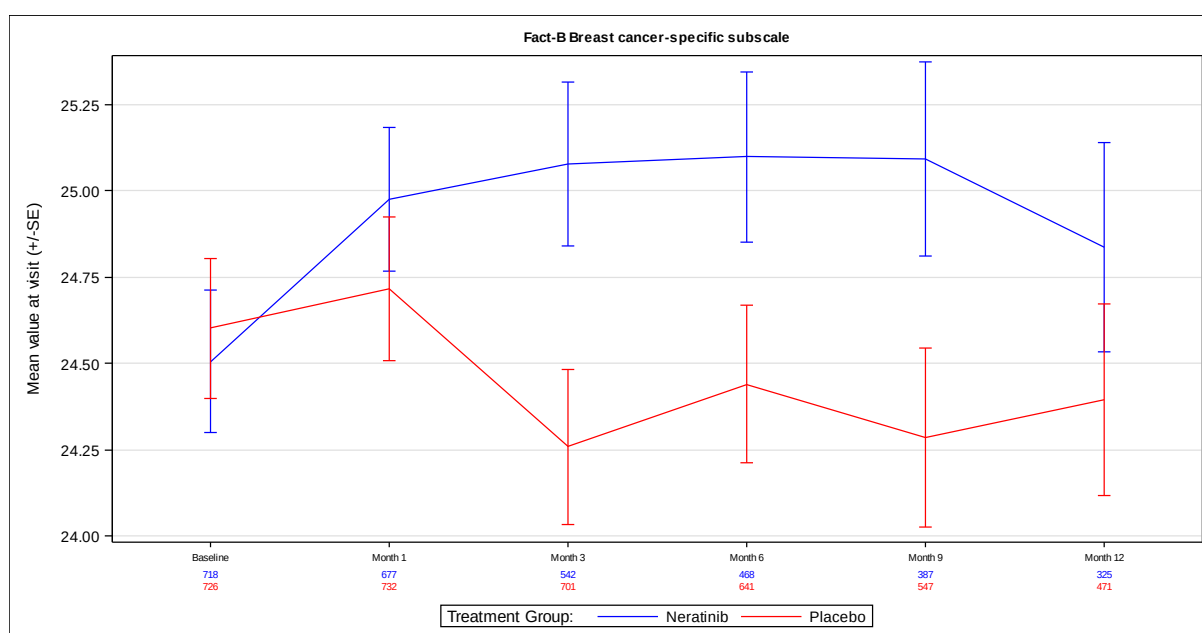


Abbildung 4-18: Deskriptiver Verlauf für BCS (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

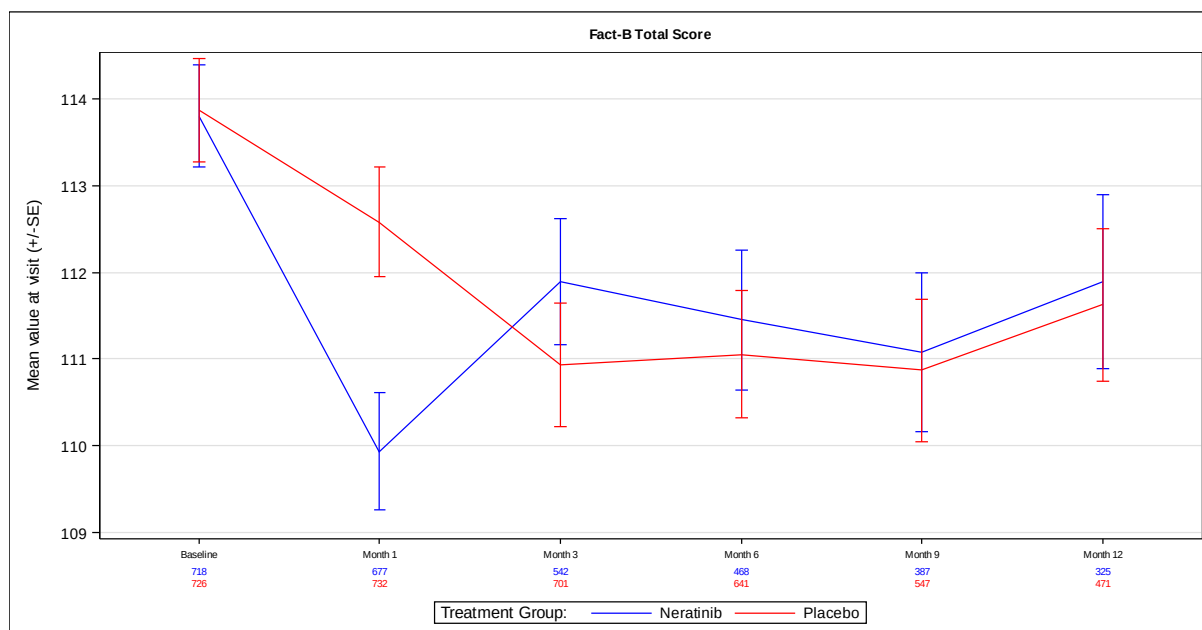


Abbildung 4-19: Deskriptiver Verlauf für FACT-B Gesamtscore (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

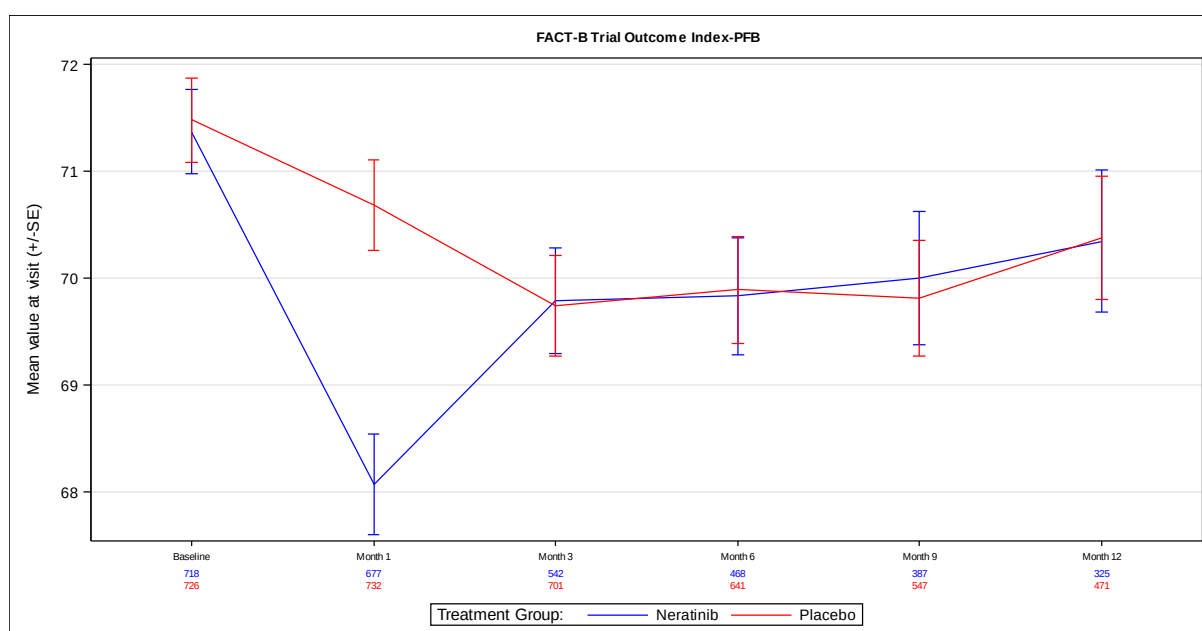


Abbildung 4-20: Deskriptiver Verlauf für TOI-PFB (MW [+/-SE]) aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

Gemäß der MMRM-Analyse zeigen sich für den FACT-G Gesamtscore zu den Erhebungszeitpunkten Monat 1 (LS-Mean [95%-KI]: -3,00 [-3,94; -2,07];  $p < 0,0001$ ) und Monat 9 (LS-Mean [95%-KI]: -1,42 [-2,73; -0,12];  $p = 0,0327$ ) statistisch signifikante Behandlungsunterschiede, welche zuungunsten von Neratinib ausfallen. Der Unterschied zu Monat 1 ist als klinisch relevant einzustufen (Hedges'g [95%-KI]: -0,35 [-0,46; -0,24]), während der Unterschied zu Monat 9 keine klinische Relevanz besitzt (Hedges'g [95%-KI]: -0,16 [-0,27; -0,05]). Die



Auswertung des FACT-G Gesamtscores über alle Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib, welcher jedoch keine klinische Relevanz aufweist (LS-Mean [95%-KI]: -1,41 [-2,35; -0,47];  $p=0,0033$ , Hedges'g [95%-KI]: -0,16 [-0,27; -0,05]).

Für die BCS zeigt die MMRM-Analyse zu den Erhebungszeitpunkten Monat 3 (LS-Mean [95%-KI]: 1,00 [0,54; 1,47];  $p<0,0001$ ), Monat 6 (LS-Mean [95%-KI]: 0,77 [0,29; 1,26];  $p=0,0017$ ) und Monat 9 (LS-Mean [95%-KI]: 0,93 [0,40; 1,46];  $p=0,0007$ ) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, welche zugunsten von Neratinib ausfallen. Jedoch sind diese Unterschiede nicht klinisch relevant (Monat 3: Hedges'g [95%-KI]: 0,25 [0,13; 0,37]; Monat 6: Hedges'g [95%-KI]: 0,20 [0,07; 0,32]; Monat 9: Hedges'g [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,37]). Auch in der Auswertung der BCS über alle Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt sich ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen den Therapien zugunsten von Neratinib (LS-Mean [95%-KI]: 0,70 [0,32; 1,07];  $p=0,0003$ , Hedges'g [95%-KI]: 0,20 [0,09; 0,30]).

Die Auswertung des FACT-B Gesamtscore mittels MMRM-Analyse zeigt nur zum Erhebungszeitpunkt Monat 1 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, welcher zuungunsten von Neratinib ausfällt (LS-Mean [95%-KI]: -2,61 [-3,74; -1,49];  $p<0,0001$ ). Jedoch ist dieser Unterschied nicht klinisch relevant (Hedges'g [95%-KI]: -0,25 [-0,36; -0,14]). Die Auswertung des FACT-B Gesamtscore über alle Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (LS-Mean [95%-KI]: -0,72 [-1,89; 0,45];  $p=0,2291$ ).

Auf Basis der MMRM-Analyse zeigt sich für den TOI-PFB nur zum Erhebungszeitpunkt Monat 1 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, welcher zuungunsten von Neratinib ausfällt (LS-Mean [95%-KI]: -2,37 [-3,19; -1,54];  $p<0,0001$ ). Jedoch ist dieser Unterschied nicht klinisch relevant (Hedges'g [95%-KI]: -0,31 [-0,42; -0,20]). Auch die Auswertung des TOI-PFB über alle Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib jedoch ohne klinische Relevanz (LS-Mean [95%-KI]: -0,82 [-1,61; -0,02];  $p=0,0436$ , Hedges'g [95%-KI]: -0,11 [-0,22; 0,00]).

*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.*

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt FACT-B ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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

**4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse

| Studie  | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ExteNET | <p>UE wurden gemäß MedDRA Version 17.0 kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 3 bewertet. Als UE wurden sämtliche Ereignisse betrachtet, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der Einnahme der ersten Dosis) und bis 28 Tage nach Einnahme der letzten Dosis auftraten oder sich verschlechterten<sup>a</sup>.</p> <p>Folgende UE werden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE</li> <li>○ SUE</li> <li>○ Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>○ Zum Therapieabbruch führende UE</li> </ul> </li> <li>• UE von besonderem Interesse<sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gastrointestinale Ereignisse</li> <li>○ Dermatologische Ereignisse</li> <li>○ Hepatologische Ereignisse</li> <li>○ Kardiologische Ereignisse</li> <li>○ Hämatologische Ereignisse</li> <li>○ Torsade de Pointes/QT-Verlängerung</li> <li>○ Nephrologische Ereignisse</li> <li>○ Pulmonale Ereignisse</li> </ul> </li> <li>• Häufige UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SOC und PT für UE, die bei <math>\geq 10\%</math> der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und bei <math>\geq 1\%</math> der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind</li> <li>○ SOC und PT für SUE, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und bei <math>\geq 1\%</math> der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind</li> <li>○ SOC und PT für schwere UE, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und bei <math>\geq 1\%</math> der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Statistische Analysen</b></p> <p>Es wurde eine Ereigniszeitanalyse der Zeit von Einnahme der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten des jeweiligen UE durchgeführt.</p> <p>Patientinnen, bei denen bis zum Ende der Behandlungsphase + 28 Tage das jeweilige UE nicht aufgetreten war oder die verstorben waren ohne das jeweilige UE erlitten zu haben, wurden zum früheren der beiden Zeitpunkte zensiert.</p> <p>Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Darüber hinaus wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt; es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt:</p> |

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Berechnung der Effektschätzer RR, OR und RD (Inzidenzanalyse) zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds</li> </ul> <p>Folgende ergänzende Analysen wurden durchgeführt<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Weitere Auswertungen zu Diarrhoe-Ereignissen zur besseren Einordnung der beobachteten Effekte</li> <li>Deskriptive Auswertungen in Form von Häufigkeitstabellen für weitere UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> <li>SOC und PT für zum Therapieabbruch führende UE</li> <li>SOC und PT für UE getrennt nach einzelnen Schweregraden, wobei jedes UE jeweils nur mit dem höchsten beobachteten Schweregrad berücksichtigt wird</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Population</b></p> <p>Der Endpunkt wurde auf Basis der Safety-Population analysiert.</p> <p>a: SUE wurden darüber hinaus auch noch nach 28 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis weiter erhoben. Da diese SUE als „non-treatment-emergent“ – also nicht therapie-assoziiert – einzustufen sind, sind sie für die Nutzenbewertung von untergeordnetem Interesse. Insgesamt traten in der Studienpopulation nur wenige Ereignisse auf (Neratinib vs. Placebo: 4,4% vs. 5,1%) und es bestehen kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (40).</p> <p>b: Eine detaillierte Beschreibung der Kriterien zur Selektion der UE von besonderem Interesse sowie eine Aufstellung aller SMQ Begriffe und PT, die bei der Auswertung der UE von besonderem Interesse betrachtet wurden, ist Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>c: Sämtliche ergänzende Analysen sind Anhang 4-H zu entnehmen. Die Darstellung erfolgt ausschließlich anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</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 4-41: 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ExteNET                 | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| ITT: Intention-to-treat |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhalten haben. Dies entspricht der gängigen Definition der Safety-Population. Hierbei wird nur ein vernachlässigbar geringer Anteil der Patientinnen der ITT-Population nicht berücksichtigt. Demnach wird das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt angesehen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE ist als niedrig einzustufen.

*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.*

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                            |
| <b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                  |
| Jegliche UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 789/807<br>(97,8) | 0,1<br>[NE; NE]             | 704/808<br>(87,1) | 0,7<br>[0,6; 0,9]           | <b>2,82 [2,52; 3,15]; &lt;0,0001</b><br>1,12 [1,09; 1,15]; <0,0001<br>6,48 [3,89; 10,79]; <0,0001<br>0,11 [0,08; 0,13]; <0,0001  |
| SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 56/807<br>(6,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 47/808<br>(5,8)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,49 [1,01; 2,21]; 0,0411</b><br>1,19 [0,82; 1,74]; 0,3568<br>1,21 [0,81; 1,80]; 0,3566<br>0,01 [-0,01; 0,04]; 0,3559         |
| Schwere UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 397/807<br>(49,2) | 8,9<br>[6,5; NE]            | 105/808<br>(13,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>5,57 [4,50; 6,94]; &lt;0,0001</b><br>3,79 [3,13; 4,59]; <0,0001<br>6,48 [5,06; 8,30]; <0,0001<br>0,36 [0,32; 0,40]; <0,0001   |
| Zum Therapieabbruch führende UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 221/807<br>(27,4) | NE<br>[NE; NE]              | 37/808<br>(4,6)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>7,15 [5,12; 10,29]; &lt;0,0001</b><br>5,98 [4,28; 8,35]; <0,0001<br>7,86 [5,46; 11,31]; <0,0001<br>0,23 [0,19; 0,26]; <0,0001 |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                  |

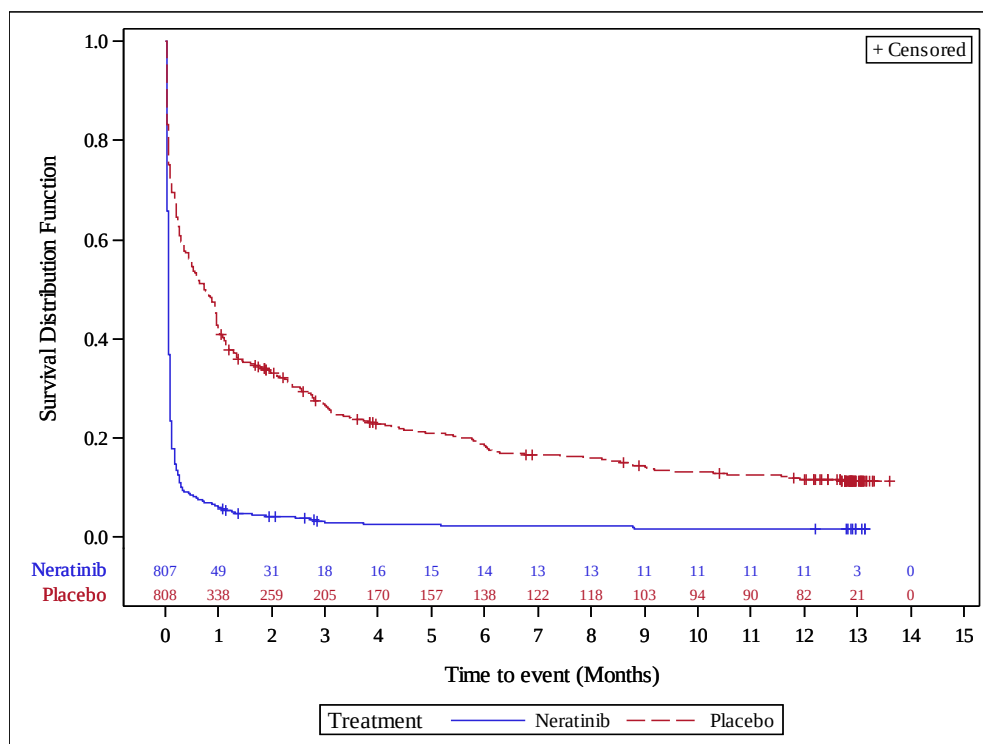


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE aus RCT mit dem zbAM (Studie ExtentNet, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

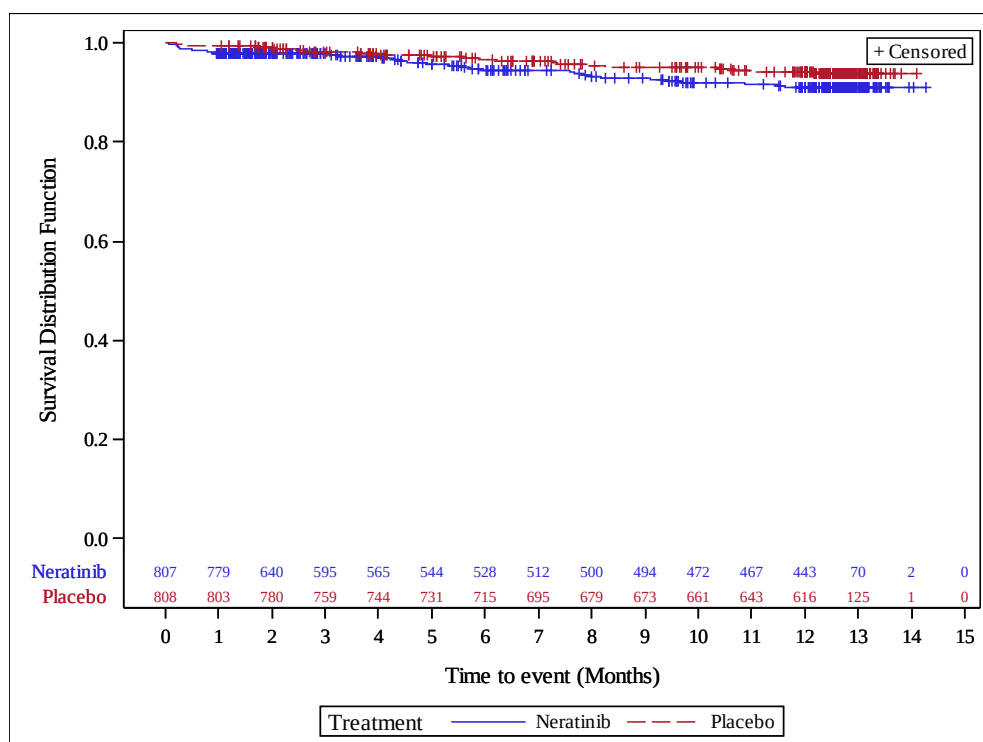


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus RCT mit dem zbAM (Studie ExtentNet, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

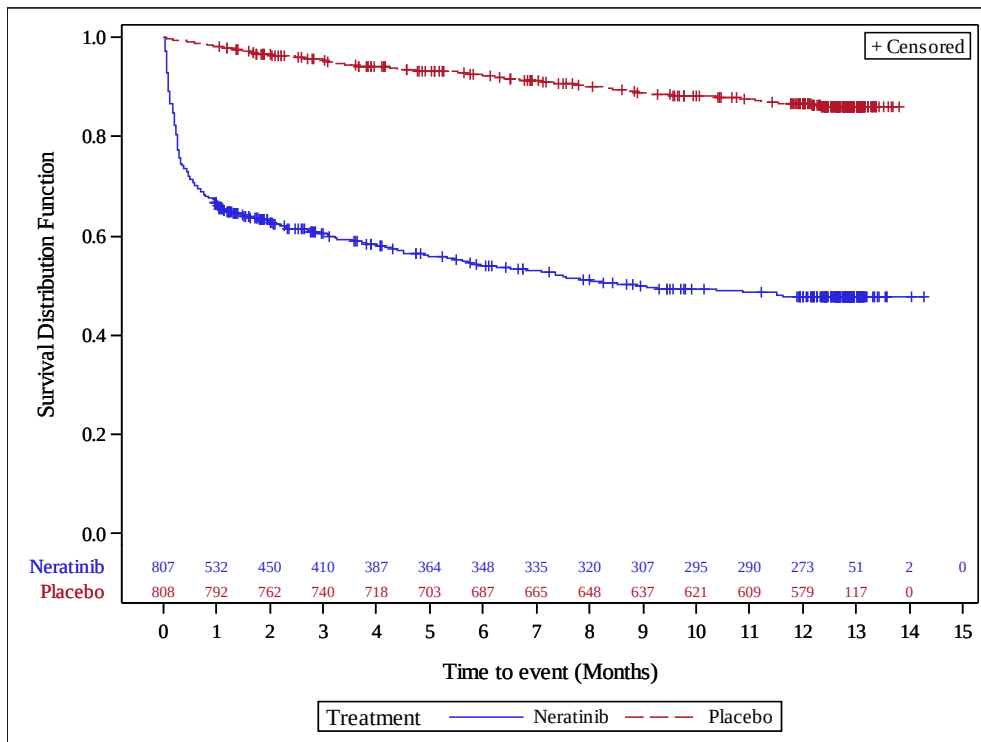


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

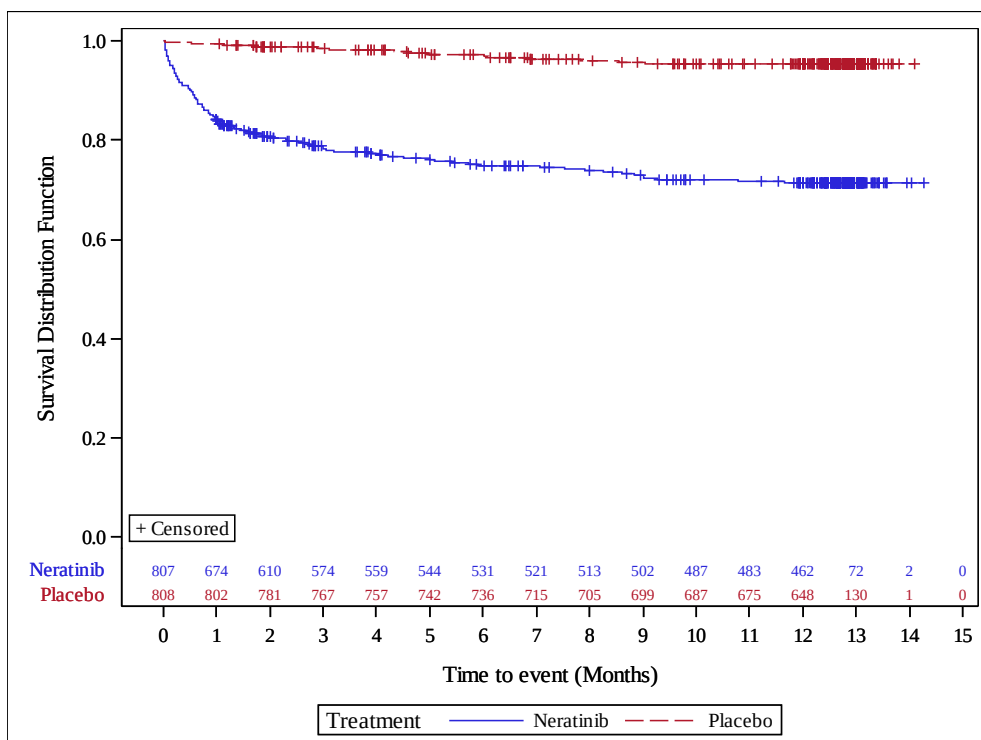


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für zum Therapieabbruch führende UE aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                                 | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                             |
| <b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b> |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                   |
| Gastrointestinale Ereignisse                            | 764/807<br>(94,7) | 0,1<br>[0,1; 0,1]           | 301/808<br>(37,3) | NE<br>[NE; NE]              | <b>7,55 [6,53; 8,74]; &lt;0,0001</b><br>2,54 [2,32; 2,78]; <0,0001<br>29,93 [21,33; 41,99]; <0,0001<br>0,57 [0,54; 0,61]; <0,0001 |
| Dermatologische Ereignisse                              | 274/807<br>(34,0) | NE<br>[NE; NE]              | 173/808<br>(21,4) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,07 [1,72; 2,52]; &lt;0,0001</b><br>1,59 [1,35; 1,87]; <0,0001<br>1,89 [1,51; 2,36]; <0,0001<br>0,13 [0,08; 0,17]; <0,0001    |
| Hepatologische Ereignisse                               | 97/807<br>(12,0)  | NE<br>[NE; NE]              | 48/808<br>(5,9)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,46 [1,75; 3,51]; &lt;0,0001</b><br>2,02 [1,45; 2,82]; <0,0001<br>2,16 [1,51; 3,10]; <0,0001<br>0,06 [0,03; 0,09]; <0,0001    |
| Kardiologische Ereignisse                               | 82/807<br>(10,2)  | NE<br>[NE; NE]              | 109/808<br>(13,5) | NE<br>[NE; NE]              | 0,93 [0,70; 1,24]; 0,6130<br>0,75 [0,58; 0,99]; 0,0392<br>0,73 [0,53; 0,98]; 0,0389<br>-0,03 [-0,06; 0,00]; 0,0380                |
| Hämatologische Ereignisse                               | 53/807<br>(6,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 24/808<br>(3,0)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,67 [1,66; 4,40]; &lt;0,0001</b><br>2,21 [1,38; 3,55]; 0,0010<br>2,30 [1,40; 3,76]; 0,0009<br>0,04 [0,02; 0,06]; 0,0007       |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                    |
| Torsade de Pointes/QT-Verlängerung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 44/807<br>(5,5) | NE<br>[NE; NE]              | 60/808<br>(7,4) | NE<br>[NE; NE]              | 0,85 [0,58; 1,26]; 0,4273<br>0,73 [0,50; 1,07]; 0,1079<br>0,72 [0,48; 1,07]; 0,1075<br>-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,1059       |
| Nephrologische Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 17/807<br>(2,1) | NE<br>[NE; NE]              | 5/808<br>(0,6)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>4,14 [1,64; 12,62]; 0,0025</b><br>3,40 [1,26; 9,18]; 0,0155<br>3,46 [1,27; 9,41]; 0,0153<br>0,01 [0,00; 0,03]; 0,0098 |
| Pulmonale Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3/807<br>(0,4)  | NE<br>[NE; NE]              | 1/808<br>(0,1)  | NE<br>[NE; NE]              | 4,08 [0,52; 82,54]; 0,1863<br>3,00 [0,31; 28,82]; 0,3404<br>3,01 [0,31; 29,01]; 0,3402<br>0,00 [0,00; 0,01]; 0,3161      |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                          |

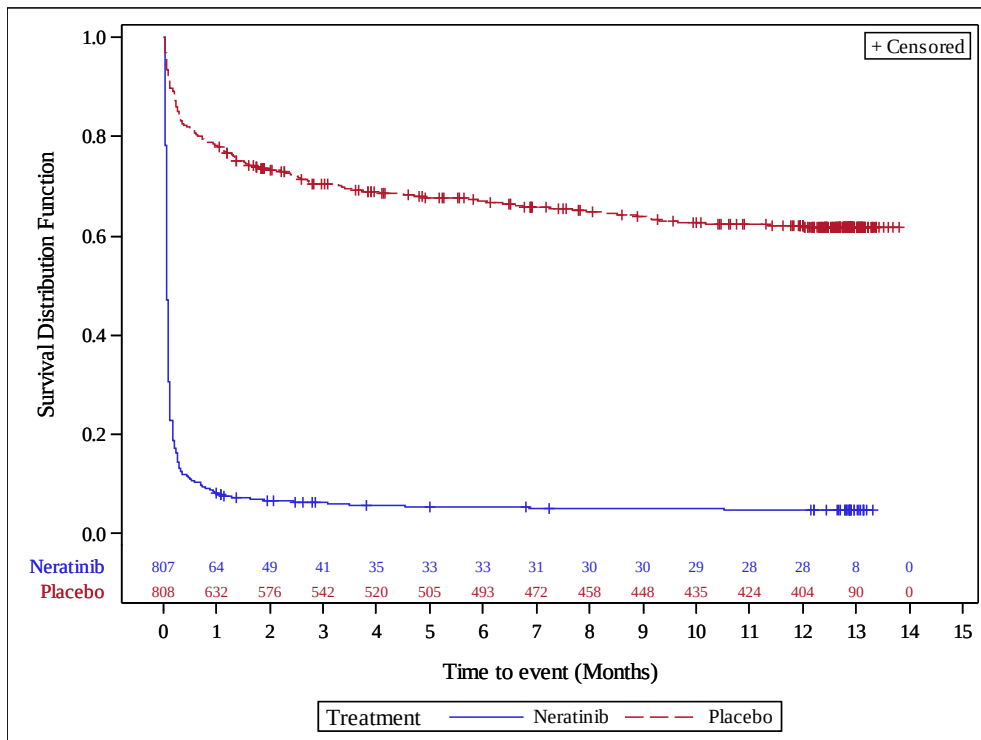


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für gastrointestinale Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

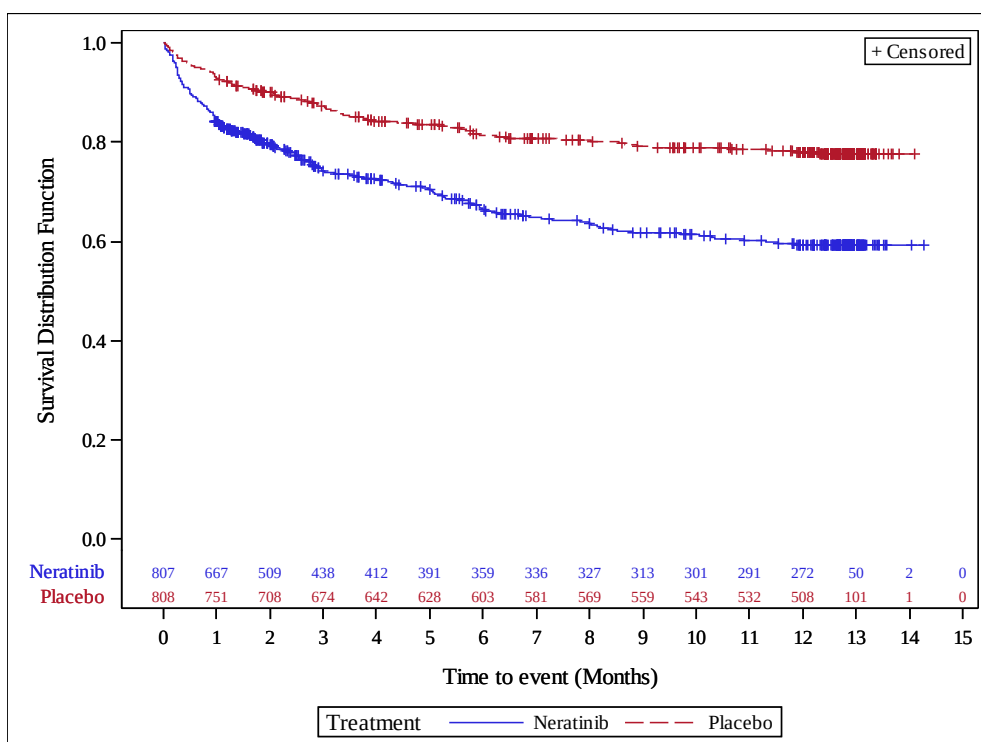


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für dermatologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

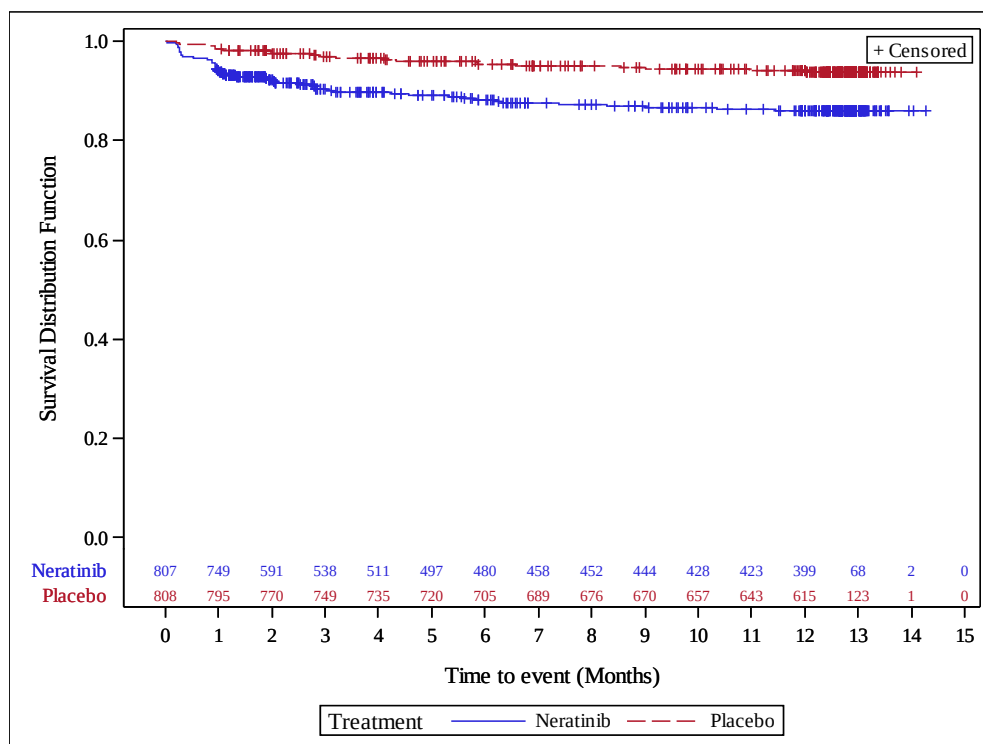


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für hepatologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

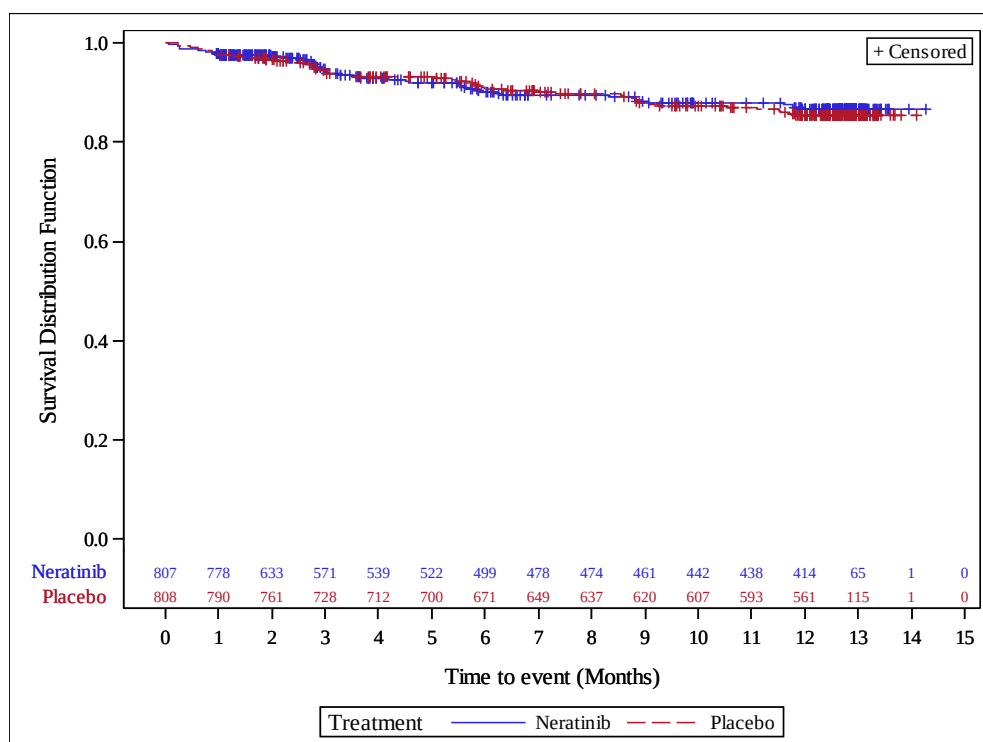


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für kardiologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

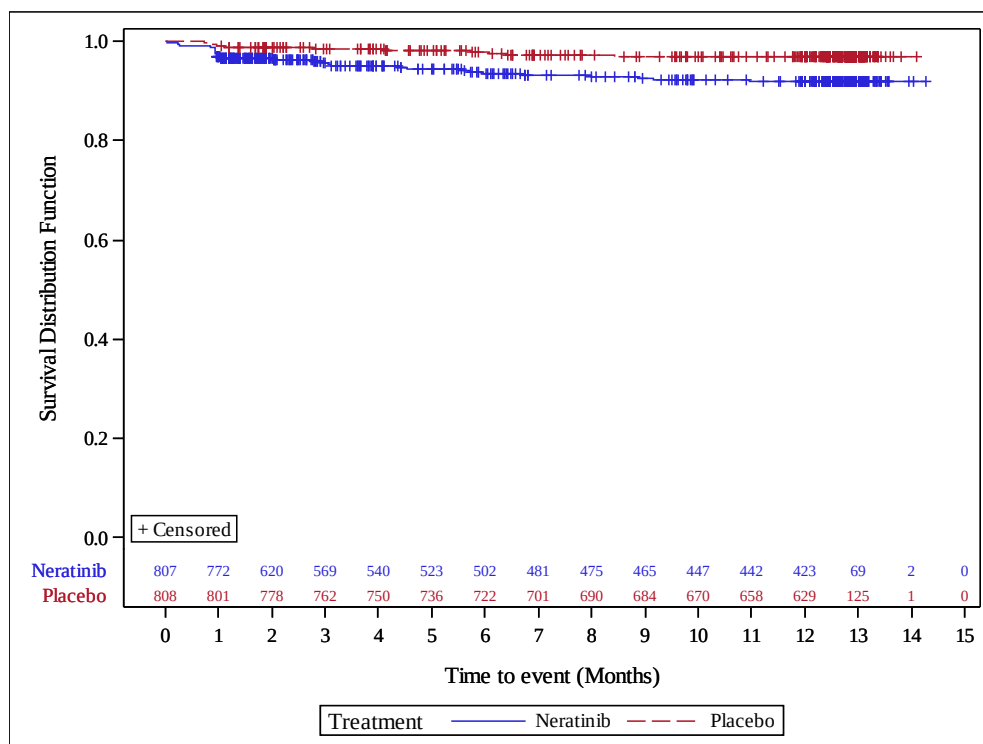


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für hämatologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

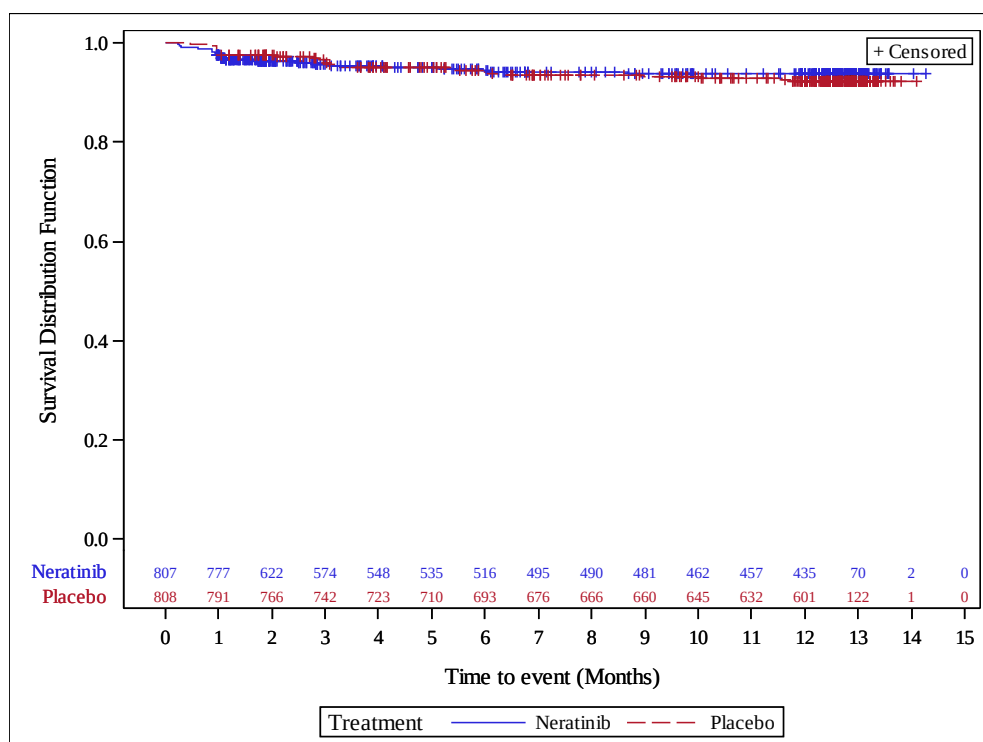


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für Torsade de Pointes/QT-Verlängerung aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

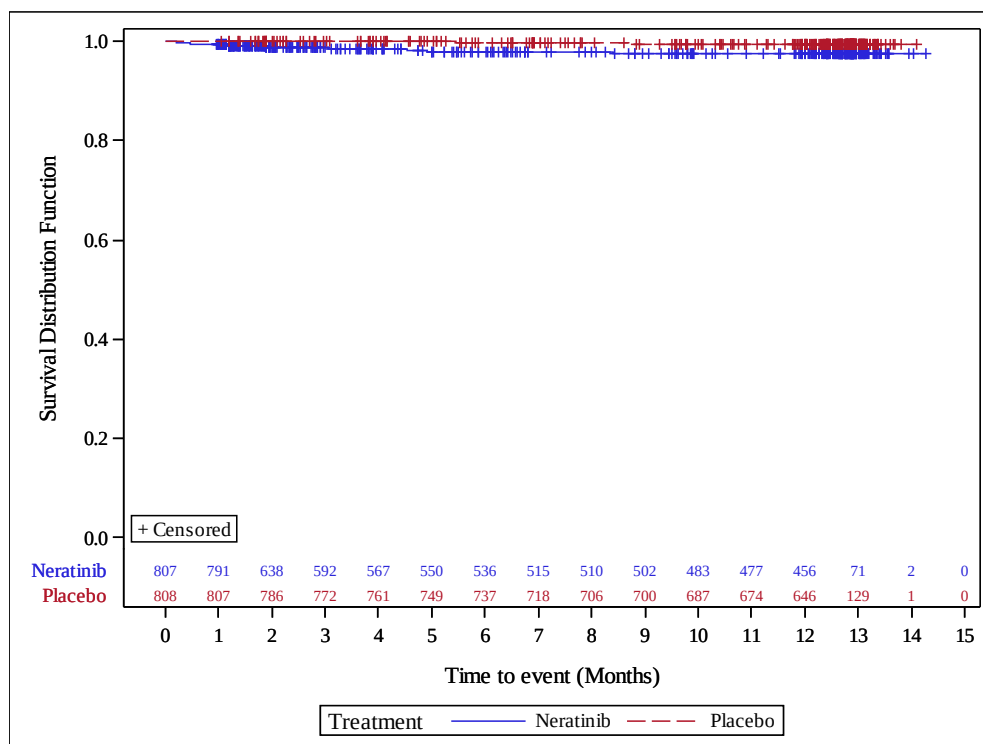


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für nephrologische Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

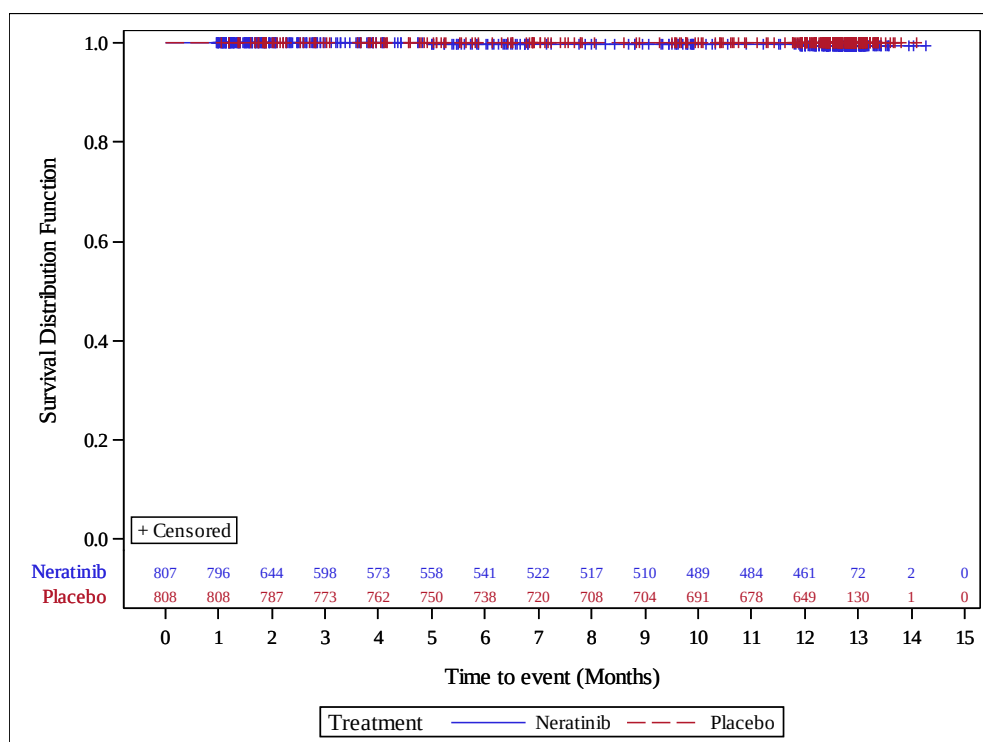


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für pulmonale Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                            | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                            |
|----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                             |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                   |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts        | 766/807<br>(94,9) | 0,1<br>[NE; NE]             | 442/808<br>(54,7) | 5,9<br>[3,5; 8,1]           | <b>4,40 [3,87; 5,00]; &lt;0,0001</b><br>1,74 [1,63; 1,85]; <0,0001<br>15,47 [10,97; 21,81]; <0,0001<br>0,40 [0,36; 0,44]; <0,0001 |
| PT Diarrhoe                                        | 762/807<br>(94,4) | 0,1<br>[0,1; 0,1]           | 285/808<br>(35,3) | NE<br>[NE; NE]              | <b>7,84 [6,76; 9,10]; &lt;0,0001</b><br>2,68 [2,43; 2,94]; <0,0001<br>31,07 [22,26; 43,38]; <0,0001<br>0,59 [0,55; 0,63]; <0,0001 |
| PT Übelkeit                                        | 354/807<br>(43,9) | NE<br>[NE; NE]              | 171/808<br>(21,2) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,58 [2,15; 3,11]; &lt;0,0001</b><br>2,07 [1,78; 2,42]; <0,0001<br>2,91 [2,34; 3,62]; <0,0001<br>0,23 [0,18; 0,27]; <0,0001    |
| PT Erbrechen                                       | 215/807<br>(26,6) | NE<br>[NE; NE]              | 60/808<br>(7,4)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>4,48 [3,39; 6,02]; &lt;0,0001</b><br>3,59 [2,74; 4,70]; <0,0001<br>4,53 [3,33; 6,15]; <0,0001<br>0,19 [0,16; 0,23]; <0,0001    |

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

| ExteNET                | Neratinib         |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                         |
|------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                          |
| PT Abdominalschmerz    | 192/807<br>(23,8) | NE<br>[NE; NE]              | 77/808<br>(9,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,99 [2,30; 3,92]; &lt;0,0001</b><br>2,50 [1,95; 3,19]; <0,0001<br>2,96 [2,23; 3,94]; <0,0001<br>0,14 [0,11; 0,18]; <0,0001 |
| PT Schmerzen Oberbauch | 122/807<br>(15,1) | NE<br>[NE; NE]              | 51/808<br>(6,3) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,86 [2,08; 4,01]; &lt;0,0001</b><br>2,40 [1,75; 3,27]; <0,0001<br>2,64 [1,88; 3,72]; <0,0001<br>0,09 [0,06; 0,12]; <0,0001 |
| PT Dyspepsie           | 76/807<br>(9,4)   | NE<br>[NE; NE]              | 35/808<br>(4,3) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,48 [1,67; 3,75]; &lt;0,0001</b><br>2,17 [1,47; 3,21]; <0,0001<br>2,30 [1,52; 3,47]; <0,0001<br>0,05 [0,03; 0,08]; <0,0001 |
| PT Obstipation         | 71/807<br>(8,8)   | NE<br>[NE; NE]              | 72/808<br>(8,9) | NE<br>[NE; NE]              | 1,11 [0,80; 1,54]; 0,5359<br>0,99 [0,72; 1,35]; 0,9364<br>0,99 [0,70; 1,39]; 0,9364<br>0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9364              |
| PT Flatulenz           | 44/807<br>(5,5)   | NE<br>[NE; NE]              | 24/808<br>(3,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,98 [1,21; 3,31]; 0,0061</b><br>1,84 [1,13; 2,99]; 0,0147<br>1,88 [1,13; 3,13]; 0,0144<br>0,02 [0,01; 0,04]; 0,0129        |
| PT Bauch aufgetrieben  | 43/807<br>(5,3)   | NE<br>[NE; NE]              | 30/808<br>(3,7) | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,63 [1,03; 2,63]; 0,0381</b><br>1,44 [0,91; 2,26]; 0,1204<br>1,46 [0,91; 2,35]; 0,1201<br>0,02 [0,00; 0,04]; 0,1179        |



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

| ExteNET                                  | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                     |
|------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                      |
| PT Stomatitis                            | 36/807<br>(4,5) | NE<br>[NE; NE]              | 16/808<br>(2,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,63 [1,48; 4,87]; 0,0009</b><br>2,25 [1,26; 4,03]; 0,0061<br>2,31 [1,27; 4,20]; 0,0060<br>0,02 [0,01; 0,04]; 0,0047    |
| PT Mundtrockenheit                       | 24/807<br>(3,0) | NE<br>[NE; NE]              | 13/808<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,01 [1,04; 4,07]; 0,0389</b><br>1,85 [0,95; 3,60]; 0,0714<br>1,87 [0,95; 3,71]; 0,0710<br>0,01 [0,00; 0,03]; 0,0665    |
| PT abdominale Beschwerden                | 20/807<br>(2,5) | NE<br>[NE; NE]              | 14/808<br>(1,7) | NE<br>[NE; NE]              | 1,60 [0,81; 3,23]; 0,1755<br>1,43 [0,73; 2,81]; 0,2994<br>1,44 [0,72; 2,87]; 0,2992<br>0,01 [-0,01; 0,02]; 0,2965          |
| PT Hämorrhoiden                          | 13/807<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | 3/808<br>(0,4)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>5,01 [1,61; 21,90]; 0,0052</b><br>4,34 [1,24; 15,17]; 0,0216<br>4,39 [1,25; 15,48]; 0,0212<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0118 |
| PT gastroösophageale<br>Refluxerkrankung | 12/807<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 6/808<br>(0,7)  | NE<br>[NE; NE]              | 2,31 [0,89; 6,64]; 0,0859<br>2,00 [0,76; 5,31]; 0,1628<br>2,02 [0,75; 5,40]; 0,1625<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,1540           |
| PT Blutstuhl                             | 10/807<br>(1,2) | NE<br>[NE; NE]              | 3/808<br>(0,4)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>4,23 [1,29; 18,89]; 0,0171</b><br>3,34 [0,92; 12,08]; 0,0663<br>3,37 [0,92; 12,28]; 0,0659<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0508 |

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

| ExteNET                                                                 | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                       |
| PT Gastritis                                                            | 10/807<br>(1,2)   | NE<br>[NE; NE]              | 5/808<br>(0,6)    | NE<br>[NE; NE]              | 2,47 [0,87; 7,94]; 0,0889<br>2,00 [0,69; 5,83]; 0,2030<br>2,02 [0,69; 5,92]; 0,2027<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,1937            |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                             |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort        | 365/807<br>(45,2) | 12,0<br>[8,6; NE]           | 315/808<br>(39,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,43 [1,23; 1,66]; &lt;0,0001</b><br>1,16 [1,03; 1,30]; 0,0113<br>1,29 [1,06; 1,58]; 0,0111<br>0,06 [0,01; 0,11]; 0,0109 |
| PT Fatigue                                                              | 227/807<br>(28,1) | NE<br>[NE; NE]              | 162/808<br>(20,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,69 [1,38; 2,07]; &lt;0,0001</b><br>1,40 [1,18; 1,67]; 0,0002<br>1,56 [1,24; 1,97]; 0,0002<br>0,08 [0,04; 0,12]; 0,0001 |
| PT Asthenie                                                             | 67/807<br>(8,3)   | NE<br>[NE; NE]              | 68/808<br>(8,4)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,10 [0,78; 1,54]; 0,5816<br>0,99 [0,71; 1,36]; 0,9343<br>0,99 [0,69; 1,40]; 0,9343<br>0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9343           |
| PT Fieber                                                               | 39/807<br>(4,8)   | NE<br>[NE; NE]              | 35/808<br>(4,3)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,37 [0,87; 2,18]; 0,1712<br>1,12 [0,71; 1,74]; 0,6304<br>1,12 [0,70; 1,79]; 0,6303<br>0,01 [-0,02; 0,03]; 0,6302           |

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

| ExteNET                      | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                          |
|------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                           |
| PT Schleimhautentzündung     | 29/807<br>(3,6) | NE<br>[NE; NE]              | 6/808<br>(0,7)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>5,61 [2,49; 14,98]; &lt;0,0001</b><br>4,84 [2,02; 11,59]; 0,0004<br>4,98 [2,06; 12,07]; 0,0004<br>0,03 [0,01; 0,04]; <0,0001 |
| PT grippeähnliche Erkrankung | 21/807<br>(2,6) | NE<br>[NE; NE]              | 27/808<br>(3,3) | NE<br>[NE; NE]              | 0,94 [0,53; 1,67]; 0,8414<br>0,78 [0,44; 1,37]; 0,3830<br>0,77 [0,43; 1,38]; 0,3829<br>-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,3815              |
| PT Schmerz                   | 17/807<br>(2,1) | NE<br>[NE; NE]              | 21/808<br>(2,6) | NE<br>[NE; NE]              | 0,93 [0,48; 1,75]; 0,8113<br>0,81 [0,43; 1,52]; 0,5147<br>0,81 [0,42; 1,54]; 0,5146<br>0,00 [-0,02; 0,01]; 0,5138               |
| PT Unwohlsein                | 15/807<br>(1,9) | NE<br>[NE; NE]              | 5/808<br>(0,6)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,31 [1,28; 10,19]; 0,0142</b><br>3,00 [1,10; 8,23]; 0,0324<br>3,04 [1,10; 8,41]; 0,0320<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0241        |
| PT Ödem peripher             | 12/807<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 21/808<br>(2,6) | NE<br>[NE; NE]              | 0,68 [0,33; 1,37]; 0,2888<br>0,57 [0,28; 1,16]; 0,1193<br>0,57 [0,28; 1,16]; 0,1189<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1139              |
| PT Schüttelfrost             | 12/807<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 11/808<br>(1,4) | NE<br>[NE; NE]              | 1,18 [0,52; 2,72]; 0,6934<br>1,09 [0,48; 2,46]; 0,8314<br>1,09 [0,48; 2,49]; 0,8314<br>0,00 [-0,01; 0,01]; 0,8313               |

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

| ExteNET                                                       | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                          |
| PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs                    | 8/807<br>(1,0)    | NE<br>[NE; NE]              | 13/808<br>(1,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,75 [0,30; 1,78]; 0,5163<br>0,62 [0,26; 1,48]; 0,2782<br>0,61 [0,25; 1,49]; 0,2780<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,2731             |
| PT lokale Schwellung                                          | 7/807<br>(0,9)    | NE<br>[NE; NE]              | 12/808<br>(1,5)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,68 [0,25; 1,71]; 0,4240<br>0,58 [0,23; 1,48]; 0,2556<br>0,58 [0,23; 1,48]; 0,2553<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,2494             |
| PT Schmerzen in der Achselgegend                              | 6/807<br>(0,7)    | NE<br>[NE; NE]              | 11/808<br>(1,4)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,69 [0,24; 1,82]; 0,4680<br>0,55 [0,20; 1,47]; 0,2311<br>0,54 [0,20; 1,47]; 0,2308<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,2235             |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                |
| SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes        | 274/807<br>(34,0) | NE<br>[NE; NE]              | 173/808<br>(21,4) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,07 [1,72; 2,52]; &lt;0,0001</b><br>1,59 [1,35; 1,87]; <0,0001<br>1,89 [1,51; 2,36]; <0,0001<br>0,13 [0,08; 0,17]; <0,0001 |
| PT Hautausschlag                                              | 115/807<br>(14,3) | NE<br>[NE; NE]              | 53/808<br>(6,6)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,66 [1,93; 3,71]; &lt;0,0001</b><br>2,17 [1,59; 2,96]; <0,0001<br>2,37 [1,68; 3,33]; <0,0001<br>0,08 [0,05; 0,11]; <0,0001 |

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

| ExteNET            | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                          |
|--------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                           |
| PT trockene Haut   | 39/807<br>(4,8) | NE<br>[NE; NE]              | 19/808<br>(2,4) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,55 [1,49; 4,52]; 0,0005</b><br>2,06 [1,20; 3,53]; 0,0089<br>2,11 [1,21; 3,68]; 0,0087<br>0,02 [0,01; 0,04]; 0,0073         |
| PT Pruritus        | 32/807<br>(4,0) | NE<br>[NE; NE]              | 23/808<br>(2,8) | NE<br>[NE; NE]              | 1,62 [0,95; 2,80]; 0,0754<br>1,39 [0,82; 2,36]; 0,2175<br>1,41 [0,82; 2,43]; 0,2172<br>0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2150               |
| PT Nagelerkrankung | 24/807<br>(3,0) | NE<br>[NE; NE]              | 12/808<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,50 [1,27; 5,18]; 0,0074</b><br>2,00 [1,01; 3,98]; 0,0473<br>2,03 [1,01; 4,09]; 0,0469<br>0,01 [0,00; 0,03]; 0,0425         |
| PT Alopezie        | 19/807<br>(2,4) | NE<br>[NE; NE]              | 20/808<br>(2,5) | NE<br>[NE; NE]              | 1,15 [0,61; 2,17]; 0,6582<br>0,95 [0,51; 1,77]; 0,8743<br>0,95 [0,50; 1,79]; 0,8743<br>0,00 [-0,02; 0,01]; 0,8743               |
| PT Hautfissuren    | 18/807<br>(2,2) | NE<br>[NE; NE]              | 2/808<br>(0,2)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>11,18 [3,22; 70,33]; &lt;0,0001</b><br>9,01 [2,10; 38,71]; 0,0031<br>9,19 [2,13; 39,75]; 0,0030<br>0,02 [0,01; 0,03]; 0,0003 |
| PT Akne            | 16/807<br>(2,0) | NE<br>[NE; NE]              | 9/808<br>(1,1)  | NE<br>[NE; NE]              | 2,02 [0,91; 4,78]; 0,0861<br>1,78 [0,79; 4,00]; 0,1634<br>1,80 [0,79; 4,09]; 0,1630<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,1572                |

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

| ExteNET                                   | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                     |
|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                      |
| PT Dermatitis akneiform                   | 15/807<br>(1,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 4/808<br>(0,5)    | NE<br>[NE; NE]              | <b>4,23 [1,53; 14,87]; 0,0054</b><br>3,75 [1,25; 11,26]; 0,0183<br>3,81 [1,26; 11,52]; 0,0180<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0109 |
| PT Onychoklasie                           | 15/807<br>(1,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 2/808<br>(0,2)    | NE<br>[NE; NE]              | <b>9,54 [2,69; 60,55]; 0,0002</b><br>7,51 [1,72; 32,73]; 0,0073<br>7,63 [1,74; 33,48]; 0,0071<br>0,02 [0,01; 0,03]; 0,0015 |
| PT Erythem                                | 12/807<br>(1,5)   | NE<br>[NE; NE]              | 8/808<br>(1,0)    | NE<br>[NE; NE]              | 1,80 [0,74; 4,60]; 0,1920<br>1,50 [0,62; 3,65]; 0,3700<br>1,51 [0,61; 3,71]; 0,3699<br>0,00 [-0,01; 0,02]; 0,3666          |
| PT Hyperhidrosis                          | 5/807<br>(0,6)    | NE<br>[NE; NE]              | 15/808<br>(1,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,38 [0,12; 0,99]; 0,0531<br>0,33 [0,12; 0,91]; 0,0328<br>0,33 [0,12; 0,91]; 0,0324<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0244         |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b> |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                            |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems        | 271/807<br>(33,6) | NE<br>[NE; NE]              | 249/808<br>(30,8) | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,28 [1,07; 1,52]; 0,0054</b><br>1,09 [0,95; 1,26]; 0,2349<br>1,14 [0,92; 1,40]; 0,2346<br>0,03 [-0,02; 0,07]; 0,2343   |

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

| ExteNET                  | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                  |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                   |
| PT Kopfschmerz           | 159/807<br>(19,7) | NE<br>[NE; NE]              | 157/808<br>(19,4) | NE<br>[NE; NE]              | 1,15 [0,92; 1,43]; 0,2186<br>1,01 [0,83; 1,24]; 0,8905<br>1,02 [0,80; 1,30]; 0,8905<br>0,00 [-0,04; 0,04]; 0,8905       |
| PT Schwindelgefühl       | 79/807<br>(9,8)   | NE<br>[NE; NE]              | 70/808<br>(8,7)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,30 [0,94; 1,79]; 0,1125<br>1,13 [0,83; 1,54]; 0,4347<br>1,14 [0,82; 1,60]; 0,4346<br>0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4343       |
| PT Geschmacksstörung     | 25/807<br>(3,1)   | NE<br>[NE; NE]              | 15/808<br>(1,9)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,90 [1,01; 3,70]; 0,0453</b><br>1,67 [0,89; 3,14]; 0,1126<br>1,69 [0,88; 3,23]; 0,1123<br>0,01 [0,00; 0,03]; 0,1083 |
| PT periphere Neuropathie | 15/807<br>(1,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 12/808<br>(1,5)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,41 [0,66; 3,09]; 0,3695<br>1,25 [0,59; 2,66]; 0,5591<br>1,26 [0,58; 2,70]; 0,5590<br>0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5582       |
| PT Synkope               | 11/807<br>(1,4)   | NE<br>[NE; NE]              | 5/808<br>(0,6)    | NE<br>[NE; NE]              | 2,44 [0,89; 7,76]; 0,0883<br>2,20 [0,77; 6,31]; 0,1415<br>2,22 [0,77; 6,42]; 0,1411<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,1309        |
| PT Hypoästhesie          | 5/807<br>(0,6)    | NE<br>[NE; NE]              | 13/808<br>(1,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,47 [0,15; 1,24]; 0,1384<br>0,39 [0,14; 1,08]; 0,0685<br>0,38 [0,14; 1,07]; 0,0681<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0579      |

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

| ExteNET                                            | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                |
|----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                                 |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                       |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen        | 269/807<br>(33,3) | NE<br>[NE; NE]              | 218/808<br>(27,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,63 [1,37; 1,96]; &lt;0,0001</b><br>1,24 [1,06; 1,43]; 0,0056<br>1,35 [1,09; 1,68]; 0,0055<br>0,06 [0,02; 0,11]; 0,0053           |
| PT Nasopharyngitis                                 | 47/807<br>(5,8)   | NE<br>[NE; NE]              | 57/808<br>(7,1)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,00 [0,68; 1,48]; 0,9800<br>0,83 [0,57; 1,20]; 0,3147<br>0,81 [0,55; 1,21]; 0,3145<br>-0,01 [-0,04; 0,01]; 0,3136                    |
| PT Harnwegsinfektion                               | 35/807<br>(4,3)   | NE<br>[NE; NE]              | 17/808<br>(2,1)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,57 [1,46; 4,69]; 0,0010</b><br>2,06 [1,16; 3,65]; 0,0131<br>2,11 [1,17; 3,80]; 0,0128<br>0,02 [0,01; 0,04]; 0,0109               |
| PT Infektion der oberen Atemwege                   | 29/807<br>(3,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 27/808<br>(3,3)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,34 [0,79; 2,28]; 0,2676<br>1,08 [0,64; 1,80]; 0,7820<br>1,08 [0,63; 1,84]; 0,7820<br>0,00 [-0,02; 0,02]; 0,7820                     |
| PT Paronychie                                      | 21/807<br>(2,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 1/808<br>(0,1)    | NE<br>[NE; NE]              | <b>26,86 [5,62; 481,38]; &lt;0,0001</b><br>21,03 [2,84; 155,94]; 0,0029<br>21,56 [2,89; 160,67]; 0,0027<br>0,02 [0,01; 0,04]; <0,0001 |



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

| ExteNET       | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                  |
|---------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                   |
| PT Zystitis   | 21/807<br>(2,6) | NE<br>[NE; NE]              | 12/808<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,15 [1,07; 4,52]; 0,0305</b><br>1,75 [0,87; 3,54]; 0,1176<br>1,77 [0,87; 3,63]; 0,1173<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,1124 |
| PT Sinusitis  | 20/807<br>(2,5) | NE<br>[NE; NE]              | 20/808<br>(2,5) | NE<br>[NE; NE]              | 1,24 [0,66; 2,31]; 0,5006<br>1,00 [0,54; 1,85]; 0,9968<br>1,00 [0,53; 1,88]; 0,9968<br>0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9968       |
| PT Grippe     | 18/807<br>(2,2) | NE<br>[NE; NE]              | 19/808<br>(2,4) | NE<br>[NE; NE]              | 1,16 [0,60; 2,22]; 0,6585<br>0,95 [0,50; 1,79]; 0,8709<br>0,95 [0,49; 1,82]; 0,8709<br>0,00 [-0,02; 0,01]; 0,8709       |
| PT Zellulitis | 16/807<br>(2,0) | NE<br>[NE; NE]              | 7/808<br>(0,9)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,90 [1,24; 7,55]; 0,0141</b><br>2,29 [0,95; 5,53]; 0,0660<br>2,31 [0,95; 5,66]; 0,0657<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0581 |
| PT Rhinitis   | 10/807<br>(1,2) | NE<br>[NE; NE]              | 7/808<br>(0,9)  | NE<br>[NE; NE]              | 1,69 [0,65; 4,67]; 0,2815<br>1,43 [0,55; 3,74]; 0,4654<br>1,44 [0,54; 3,79]; 0,4653<br>0,00 [-0,01; 0,01]; 0,4629       |
| PT Bronchitis | 9/807<br>(1,1)  | NE<br>[NE; NE]              | 12/808<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 0,93 [0,38; 2,20]; 0,8670<br>0,75 [0,32; 1,77]; 0,5133<br>0,75 [0,31; 1,79]; 0,5132<br>0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5117       |

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

| ExteNET                                                             | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                          |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                |
| SOC Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen  | 241/807<br>(29,9) | NE<br>[NE; NE]              | 296/808<br>(36,6) | NE<br>[NE; NE]              | 0,97 [0,81; 1,15]; 0,6942<br>0,82 [0,71; 0,94]; 0,0040<br>0,74 [0,60; 0,91]; 0,0039<br>-0,07 [-0,11; -0,02]; 0,0038            |
| PT Muskelspasmen                                                    | 98/807<br>(12,1)  | NE<br>[NE; NE]              | 28/808<br>(3,5)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>4,52 [3,01; 7,01]; &lt;0,0001</b><br>3,50 [2,33; 5,27]; <0,0001<br>3,85 [2,50; 5,93]; <0,0001<br>0,09 [0,06; 0,11]; <0,0001 |
| PT Arthralgie                                                       | 56/807<br>(6,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 108/808<br>(13,4) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,61 [0,44; 0,84]; 0,0028</b><br>0,52 [0,38; 0,71]; <0,0001<br>0,48 [0,34; 0,68]; <0,0001<br>-0,06 [-0,09; -0,03]; <0,0001  |
| PT Rückenschmerzen                                                  | 51/807<br>(6,3)   | NE<br>[NE; NE]              | 72/808<br>(8,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,88 [0,61; 1,26]; 0,4803<br>0,71 [0,50; 1,00]; 0,0511<br>0,69 [0,47; 1,00]; 0,0507<br>-0,03 [-0,05; 0,00]; 0,0494             |
| PT Schmerz in einer Extremität                                      | 34/807<br>(4,2)   | NE<br>[NE; NE]              | 57/808<br>(7,1)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,69 [0,45; 1,05]; 0,0888<br>0,60 [0,40; 0,90]; 0,0145<br>0,58 [0,37; 0,90]; 0,0143<br>-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,0131            |

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

| ExteNET                                            | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                             |
|----------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert              |
| PT Myalgie                                         | 23/807<br>(2,9) | NE<br>[NE; NE]              | 29/808<br>(3,6) | NE<br>[NE; NE]              | 0,92 [0,53; 1,59]; 0,7712<br>0,79 [0,46; 1,36]; 0,4014<br>0,79 [0,45; 1,37]; 0,4012<br>-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4001 |
| PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems        | 16/807<br>(2,0) | NE<br>[NE; NE]              | 30/808<br>(3,7) | NE<br>[NE; NE]              | 0,65 [0,35; 1,18]; 0,1623<br>0,53 [0,29; 0,97]; 0,0400<br>0,52 [0,28; 0,97]; 0,0397<br>-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0363 |
| PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend | 15/807<br>(1,9) | NE<br>[NE; NE]              | 23/808<br>(2,8) | NE<br>[NE; NE]              | 0,83 [0,42; 1,57]; 0,5665<br>0,65 [0,34; 1,24]; 0,1940<br>0,65 [0,33; 1,25]; 0,1937<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1901 |
| PT Nackenschmerzen                                 | 11/807<br>(1,4) | NE<br>[NE; NE]              | 13/808<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | 1,03 [0,45; 2,31]; 0,9408<br>0,85 [0,38; 1,88]; 0,6834<br>0,85 [0,38; 1,90]; 0,6834<br>0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6831  |
| PT Knochenschmerzen                                | 10/807<br>(1,2) | NE<br>[NE; NE]              | 12/808<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 0,99 [0,42; 2,30]; 0,9830<br>0,83 [0,36; 1,92]; 0,6702<br>0,83 [0,36; 1,94]; 0,6702<br>0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6698  |

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

| ExteNET                                 | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                         |
|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                          |
| <b>SOC Untersuchungen</b>               |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                                |
| SOC Untersuchungen                      | 179/807<br>(22,2) | NE<br>[NE; NE]              | 161/808<br>(19,9) | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,41 [1,14; 1,75]; 0,0014</b><br>1,11 [0,92; 1,35]; 0,2668<br>1,15 [0,90; 1,46]; 0,2665<br>0,02 [-0,02; 0,06]; 0,2662       |
| PT Alanin-Amino-Transferase<br>erhöht   | 69/807<br>(8,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 25/808<br>(3,1)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,29 [2,11; 5,30]; &lt;0,0001</b><br>2,76 [1,77; 4,32]; <0,0001<br>2,93 [1,83; 4,68]; <0,0001<br>0,05 [0,03; 0,08]; <0,0001 |
| PT Aspartat-Amino-Transferase<br>erhöht | 63/807<br>(7,8)   | NE<br>[NE; NE]              | 22/808<br>(2,7)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,47 [2,17; 5,77]; &lt;0,0001</b><br>2,87 [1,78; 4,61]; <0,0001<br>3,03 [1,84; 4,97]; <0,0001<br>0,05 [0,03; 0,07]; <0,0001 |
| PT Elektrokardiogramm QT<br>verlängert  | 33/807<br>(4,1)   | NE<br>[NE; NE]              | 53/808<br>(6,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,73 [0,47; 1,12]; 0,1548<br>0,62 [0,41; 0,95]; 0,0288<br>0,61 [0,39; 0,95]; 0,0284<br>-0,02 [-0,05; 0,00]; 0,0268             |
| PT Auswurfraction verkleinert           | 29/807<br>(3,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 33/808<br>(4,1)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,18 [0,71; 1,94]; 0,5211<br>0,88 [0,54; 1,44]; 0,6082<br>0,88 [0,53; 1,46]; 0,6081<br>0,00 [-0,02; 0,01]; 0,6079              |

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

| ExteNET                                          | Neratinib         |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                          |
|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                           |
| PT Gewicht erniedrigt                            | 26/807<br>(3,2)   | NE<br>[NE; NE]              | 4/808<br>(0,5)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>8,00 [3,12; 27,16]; &lt;0,0001</b><br>6,51 [2,28; 18,56]; 0,0005<br>6,69 [2,32; 19,26]; 0,0004<br>0,03 [0,01; 0,04]; <0,0001 |
| PT alkalische Phosphatase im Blut erhöht         | 15/807<br>(1,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 7/808<br>(0,9)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,50 [1,05; 6,56]; 0,0386</b><br>2,15 [0,88; 5,23]; 0,0934<br>2,17 [0,88; 5,34]; 0,0930<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0852         |
| PT Kreatinin im Blut erhöht                      | 10/807<br>(1,2)   | NE<br>[NE; NE]              | 4/808<br>(0,5)  | NE<br>[NE; NE]              | 2,98 [1,00; 10,91]; 0,0527<br>2,50 [0,79; 7,95]; 0,1196<br>2,52 [0,79; 8,07]; 0,1192<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,1066               |
| PT Gewicht erhöht                                | 2/807<br>(0,2)    | NE<br>[NE; NE]              | 13/808<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,20 [0,03; 0,73]; 0,0191</b><br>0,15 [0,03; 0,68]; 0,0136<br>0,15 [0,03; 0,68]; 0,0133<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0042       |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> |                   |                             |                 |                             |                                                                                                                                 |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen        | 159/807<br>(19,7) | NE<br>[NE; NE]              | 80/808<br>(9,9) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,43 [1,86; 3,19]; &lt;0,0001</b><br>1,99 [1,55; 2,56]; <0,0001<br>2,23 [1,67; 2,98]; <0,0001<br>0,10 [0,06; 0,13]; <0,0001  |

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

| ExteNET               | Neratinib        |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                             |
|-----------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | n/N (%)          | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                              |
| PT Appetit vermindert | 98/807<br>(12,1) | NE<br>[NE; NE]              | 20/808<br>(2,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>5,54 [3,50; 9,23]; &lt;0,0001</b><br>4,91 [3,06; 7,86]; <0,0001<br>5,45 [3,33; 8,90]; <0,0001<br>0,10 [0,07; 0,12]; <0,0001     |
| PT Dehydratation      | 28/807<br>(3,5)  | NE<br>[NE; NE]              | 2/808<br>(0,2)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>15,03 [4,52; 93,12]; &lt;0,0001</b><br>14,02 [3,35; 58,65]; 0,0003<br>14,49 [3,44; 61,01]; 0,0003<br>0,03 [0,02; 0,05]; <0,0001 |
| PT Hyperglykämie      | 13/807<br>(1,6)  | NE<br>[NE; NE]              | 9/808<br>(1,1)  | NE<br>[NE; NE]              | 1,78 [0,77; 4,33]; 0,1777<br>1,45 [0,62; 3,36]; 0,3917<br>1,45 [0,62; 3,42]; 0,3916<br>0,00 [-0,01; 0,02]; 0,3889                  |
| PT Hypomagnesiämie    | 10/807<br>(1,2)  | NE<br>[NE; NE]              | 13/808<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | 0,95 [0,40; 2,16]; 0,8975<br>0,77 [0,34; 1,75]; 0,5318<br>0,77 [0,33; 1,76]; 0,5318<br>0,00 [-0,02; 0,01]; 0,5305                  |
| PT Hypokaliämie       | 9/807<br>(1,1)   | NE<br>[NE; NE]              | 11/808<br>(1,4) | NE<br>[NE; NE]              | 0,97 [0,39; 2,34]; 0,9399<br>0,82 [0,34; 1,97]; 0,6553<br>0,82 [0,34; 1,98]; 0,6552<br>0,00 [-0,01; 0,01]; 0,6547                  |

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

| ExteNET                                                               | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                    |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                   |                             |                   |                             |                                                                                                                          |
| SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums        | 140/807<br>(17,3) | NE<br>[NE; NE]              | 129/808<br>(16,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,34 [1,05; 1,70]; 0,0173</b><br>1,09 [0,87; 1,35]; 0,4560<br>1,10 [0,85; 1,44]; 0,4559<br>0,01 [-0,02; 0,05]; 0,4557 |
| PT Husten                                                             | 37/807<br>(4,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 51/808<br>(6,3)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,87 [0,57; 1,33]; 0,5321<br>0,73 [0,48; 1,10]; 0,1282<br>0,71 [0,46; 1,10]; 0,1278<br>-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,1260       |
| PT Epistaxis                                                          | 34/807<br>(4,2)   | NE<br>[NE; NE]              | 12/808<br>(1,5)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,35 [1,78; 6,76]; 0,0001</b><br>2,84 [1,48; 5,44]; 0,0017<br>2,92 [1,50; 5,68]; 0,0016<br>0,03 [0,01; 0,04]; 0,0009  |
| PT Dyspnoe                                                            | 25/807<br>(3,1)   | NE<br>[NE; NE]              | 32/808<br>(4,0)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,95 [0,56; 1,59]; 0,8352<br>0,78 [0,47; 1,31]; 0,3490<br>0,78 [0,46; 1,32]; 0,3488<br>-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3475       |
| PT Schmerzen im Oropharynx                                            | 14/807<br>(1,7)   | NE<br>[NE; NE]              | 19/808<br>(2,4)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,91 [0,45; 1,80]; 0,7822<br>0,74 [0,37; 1,46]; 0,3831<br>0,73 [0,37; 1,47]; 0,3829<br>-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,3810       |

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

| ExteNET                                | Neratinib       |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                     |
|----------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                      |
| PT Nasenschleimhaut trocken            | 13/807<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | 0/808<br>(0,0)    | NE<br>[NE; NE]              | NE [NE; NE]; NE<br>27,03 [1,61; 453,98]; 0,0220<br>27,48 [1,63; 462,97]; 0,0215<br>0,02 [0,01; 0,02]; 0,0003               |
| <b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b> |                 |                             |                   |                             |                                                                                                                            |
| SOC Psychiatrische Erkrankungen        | 67/807<br>(8,3) | NE<br>[NE; NE]              | 116/808<br>(14,4) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,67 [0,49; 0,90]; 0,0077</b><br>0,58 [0,44; 0,77]; 0,0002<br>0,54 [0,39; 0,74]; 0,0001<br>-0,06 [-0,09; -0,03]; 0,0001 |
| PT Schlaflosigkeit                     | 26/807<br>(3,2) | NE<br>[NE; NE]              | 44/808<br>(5,4)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,69 [0,42; 1,11]; 0,1262<br>0,59 [0,37; 0,95]; 0,0303<br>0,58 [0,35; 0,95]; 0,0300<br>-0,02 [-0,04; 0,00]; 0,0280         |
| PT Angst                               | 21/807<br>(2,6) | NE<br>[NE; NE]              | 21/808<br>(2,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,21 [0,66; 2,23]; 0,5344<br>1,00 [0,55; 1,82]; 0,9968<br>1,00 [0,54; 1,85]; 0,9968<br>0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9968          |
| PT Depression                          | 21/807<br>(2,6) | NE<br>[NE; NE]              | 33/808<br>(4,1)   | NE<br>[NE; NE]              | 0,76 [0,43; 1,31]; 0,3271<br>0,64 [0,37; 1,09]; 0,1008<br>0,63 [0,36; 1,09]; 0,1004<br>-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,0973         |



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

| ExteNET                                                                       | Neratinib       |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                             |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>                                                  |                 |                             |                   |                             |                                                                                                                                   |
| SOC Gefäßerkrankungen                                                         | 62/807<br>(7,7) | NE<br>[NE; NE]              | 114/808<br>(14,1) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,63 [0,46; 0,86]; 0,0032</b><br>0,54 [0,41; 0,73]; <0,0001<br>0,51 [0,37; 0,70]; <0,0001<br>-0,06 [-0,09; -0,03]; <0,0001     |
| PT Hitzewallung                                                               | 21/807<br>(2,6) | NE<br>[NE; NE]              | 64/808<br>(7,9)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,38 [0,23; 0,62]; &lt;0,0001</b><br>0,33 [0,20; 0,53]; <0,0001<br>0,31 [0,19; 0,51]; <0,0001<br>-0,05 [-0,07; -0,03]; <0,0001 |
| PT Hypertonie                                                                 | 14/807<br>(1,7) | NE<br>[NE; NE]              | 16/808<br>(2,0)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,06 [0,51; 2,17]; 0,8792<br>0,88 [0,43; 1,78]; 0,7152<br>0,87 [0,42; 1,80]; 0,7152<br>0,00 [-0,02; 0,01]; 0,7150                 |
| PT Lymphödem                                                                  | 7/807<br>(0,9)  | NE<br>[NE; NE]              | 21/808<br>(2,6)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,41 [0,16; 0,93]; 0,0370</b><br>0,33 [0,14; 0,78]; 0,0114<br>0,33 [0,14; 0,78]; 0,0111<br>-0,02 [-0,03; 0,00]; 0,0075         |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                 |                             |                   |                             |                                                                                                                                   |
| SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen        | 58/807<br>(7,2) | NE<br>[NE; NE]              | 65/808<br>(8,0)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,10 [0,77; 1,57]; 0,6008<br>0,89 [0,64; 1,26]; 0,5163<br>0,89 [0,61; 1,28]; 0,5162<br>-0,01 [-0,03; 0,02]; 0,5159                |

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

| ExteNET                                                 | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                      |
| PT Schmerzen während eines Eingriffes                   | 5/807<br>(0,6)  | NE<br>[NE; NE]              | 15/808<br>(1,9) | NE<br>[NE; NE]              | 0,41 [0,13; 1,07]; 0,0770<br>0,33 [0,12; 0,91]; 0,0328<br>0,33 [0,12; 0,91]; 0,0324<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0244         |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                            |
| SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems        | 53/807<br>(6,6) | NE<br>[NE; NE]              | 28/808<br>(3,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,30 [1,47; 3,69]; 0,0002</b><br>1,90 [1,21; 2,96]; 0,0051<br>1,96 [1,23; 3,13]; 0,0050<br>0,03 [0,01; 0,05]; 0,0042    |
| PT Anämie                                               | 22/807<br>(2,7) | NE<br>[NE; NE]              | 7/808<br>(0,9)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,93 [1,76; 9,94]; 0,0007</b><br>3,15 [1,35; 7,32]; 0,0078<br>3,21 [1,36; 7,55]; 0,0076<br>0,02 [0,01; 0,03]; 0,0048    |
| PT Neutropenie                                          | 12/807<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 6/808<br>(0,7)  | NE<br>[NE; NE]              | 2,39 [0,93; 6,87]; 0,0730<br>2,00 [0,76; 5,31]; 0,1628<br>2,02 [0,75; 5,40]; 0,1625<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,1540           |
| PT Thrombozytopenie                                     | 10/807<br>(1,2) | NE<br>[NE; NE]              | 3/808<br>(0,4)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,87 [1,18; 17,29]; 0,0272</b><br>3,34 [0,92; 12,08]; 0,0663<br>3,37 [0,92; 12,28]; 0,0659<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0508 |

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

| ExteNET                                                          | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                       |
| <b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                             |
| SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | 47/807<br>(5,8) | NE<br>[NE; NE]              | 75/808<br>(9,3) | NE<br>[NE; NE]              | 0,77 [0,53; 1,11]; 0,1678<br>0,63 [0,44; 0,89]; 0,0093<br>0,60 [0,41; 0,88]; 0,0091<br>-0,03 [-0,06; -0,01]; 0,0084         |
| PT Brustschmerz                                                  | 7/807<br>(0,9)  | NE<br>[NE; NE]              | 15/808<br>(1,9) | NE<br>[NE; NE]              | 0,59 [0,22; 1,40]; 0,2408<br>0,47 [0,19; 1,14]; 0,0945<br>0,46 [0,19; 1,14]; 0,0941<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0861          |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                  |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                             |
| SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | 45/807<br>(5,6) | NE<br>[NE; NE]              | 21/808<br>(2,6) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,58 [1,55; 4,42]; 0,0002</b><br>2,15 [1,29; 3,57]; 0,0033<br>2,21 [1,31; 3,75]; 0,0032<br>0,03 [0,01; 0,05]; 0,0024     |
| PT Dysurie                                                       | 18/807<br>(2,2) | NE<br>[NE; NE]              | 2/808<br>(0,2)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>10,01 [2,89; 63,01]; 0,0001</b><br>9,01 [2,10; 38,71]; 0,0031<br>9,19 [2,13; 39,75]; 0,0030<br>0,02 [0,01; 0,03]; 0,0003 |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                                      |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                             |
| SOC Herzerkrankungen                                             | 38/807<br>(4,7) | NE<br>[NE; NE]              | 57/808<br>(7,1) | NE<br>[NE; NE]              | 0,83 [0,55; 1,25]; 0,3778<br>0,67 [0,45; 0,99]; 0,0469<br>0,65 [0,43; 0,99]; 0,0466<br>-0,02 [-0,05; 0,00]; 0,0449          |

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

| ExteNET                                             | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                             |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert              |
| PT Palpitationen                                    | 10/807<br>(1,2) | NE<br>[NE; NE]              | 22/808<br>(2,7) | NE<br>[NE; NE]              | 0,54 [0,24; 1,11]; 0,1016<br>0,46 [0,22; 0,95]; 0,0374<br>0,45 [0,21; 0,95]; 0,0370<br>-0,01 [-0,03; 0,00]; 0,0321 |
| PT Funktionsstörung des linken Ventrikels           | 7/807<br>(0,9)  | NE<br>[NE; NE]              | 12/808<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 0,77 [0,29; 1,92]; 0,5833<br>0,58 [0,23; 1,48]; 0,2556<br>0,58 [0,23; 1,48]; 0,2553<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,2494 |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>                        |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                    |
| SOC Augenerkrankungen                               | 33/807<br>(4,1) | NE<br>[NE; NE]              | 39/808<br>(4,8) | NE<br>[NE; NE]              | 1,01 [0,63; 1,61]; 0,9624<br>0,85 [0,54; 1,33]; 0,4733<br>0,84 [0,52; 1,35]; 0,4732<br>-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4726 |
| PT Sehen verschwommen                               | 5/807<br>(0,6)  | NE<br>[NE; NE]              | 11/808<br>(1,4) | NE<br>[NE; NE]              | 0,53 [0,17; 1,45]; 0,2254<br>0,46 [0,16; 1,30]; 0,1427<br>0,45 [0,16; 1,31]; 0,1423<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1320 |
| <b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                    |
| SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths        | 27/807<br>(3,3) | NE<br>[NE; NE]              | 33/808<br>(4,1) | NE<br>[NE; NE]              | 0,99 [0,59; 1,64]; 0,9558<br>0,82 [0,50; 1,35]; 0,4336<br>0,81 [0,48; 1,36]; 0,4335<br>-0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4326 |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert              |
| PT Vertigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 18/807<br>(2,2) | NE<br>[NE; NE]              | 22/808<br>(2,7) | NE<br>[NE; NE]              | 0,97 [0,51; 1,80]; 0,9154<br>0,82 [0,44; 1,52]; 0,5252<br>0,82 [0,43; 1,53]; 0,5251<br>0,00 [-0,02; 0,01]; 0,5244  |
| <b>SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                    |
| SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 17/807<br>(2,1) | NE<br>[NE; NE]              | 14/808<br>(1,7) | NE<br>[NE; NE]              | 1,55 [0,76; 3,20]; 0,2216<br>1,22 [0,60; 2,45]; 0,5846<br>1,22 [0,60; 2,49]; 0,5846<br>0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5840  |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                    |
| SOC Leber- und Gallenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 15/807<br>(1,9) | NE<br>[NE; NE]              | 9/808<br>(1,1)  | NE<br>[NE; NE]              | 2,05 [0,91; 4,90]; 0,0819<br>1,67 [0,73; 3,79]; 0,2213<br>1,68 [0,73; 3,86]; 0,2210<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,2159   |
| <b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                    |
| SOC Erkrankungen des Immunsystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4/807<br>(0,5)  | NE<br>[NE; NE]              | 12/808<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 0,42 [0,12; 1,21]; 0,1227<br>0,33 [0,11; 1,03]; 0,0564<br>0,33 [0,11; 1,03]; 0,0560<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,0444 |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                    |

Nachfolgend sind nur solche SOC und PT graphisch dargestellt, für welche auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (siehe Tabelle 4-44) festgestellt wurde.

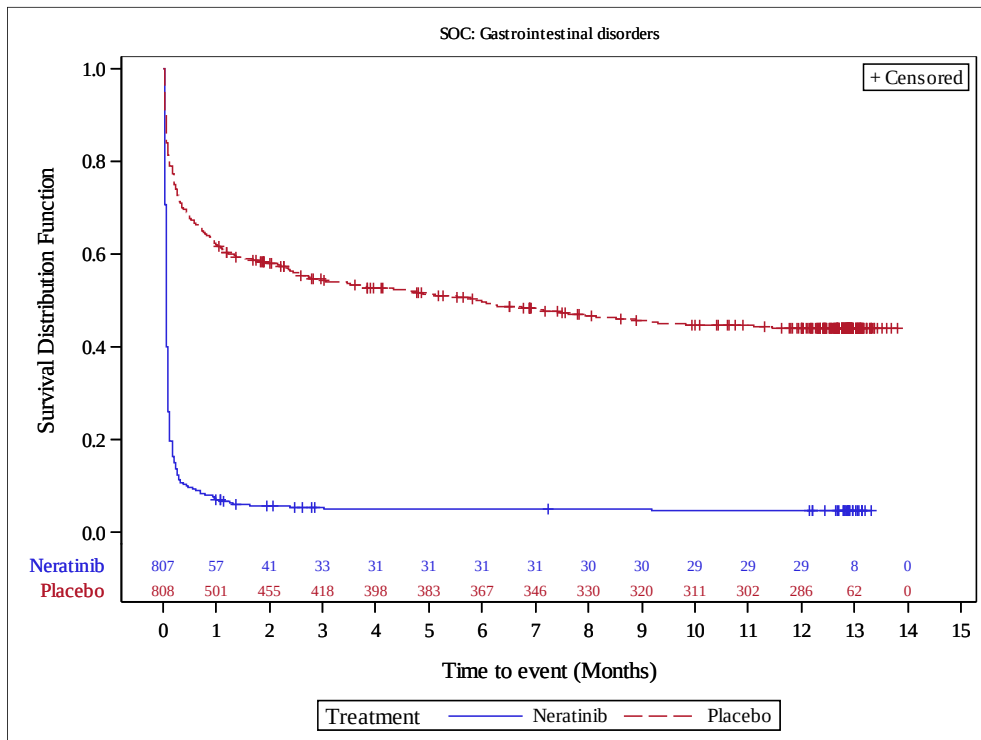


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

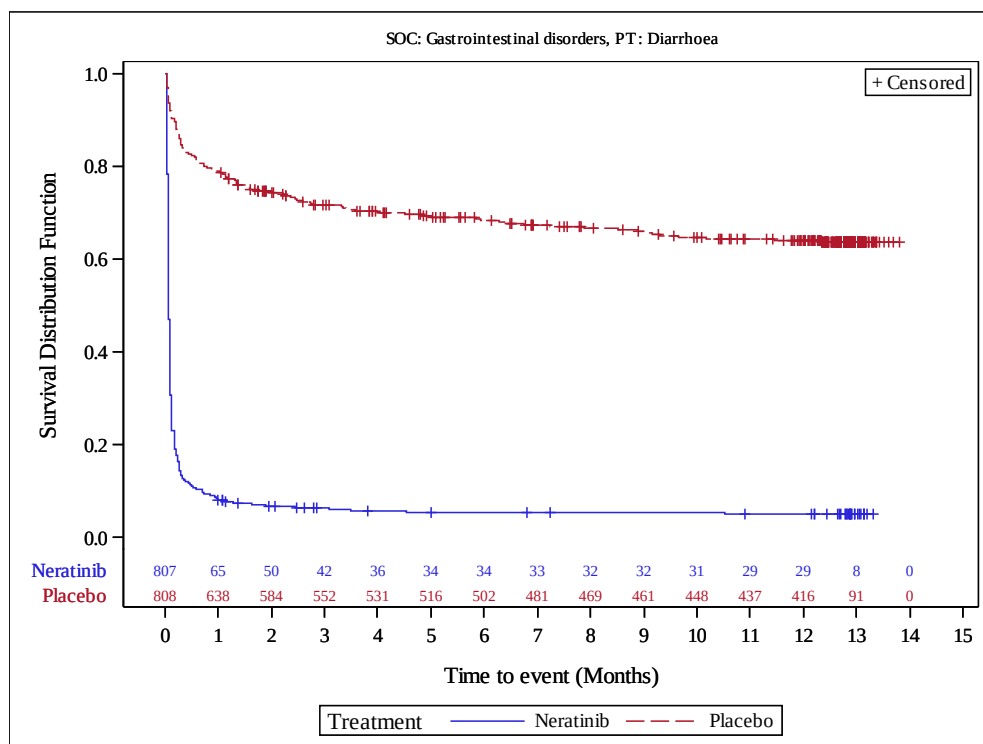


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

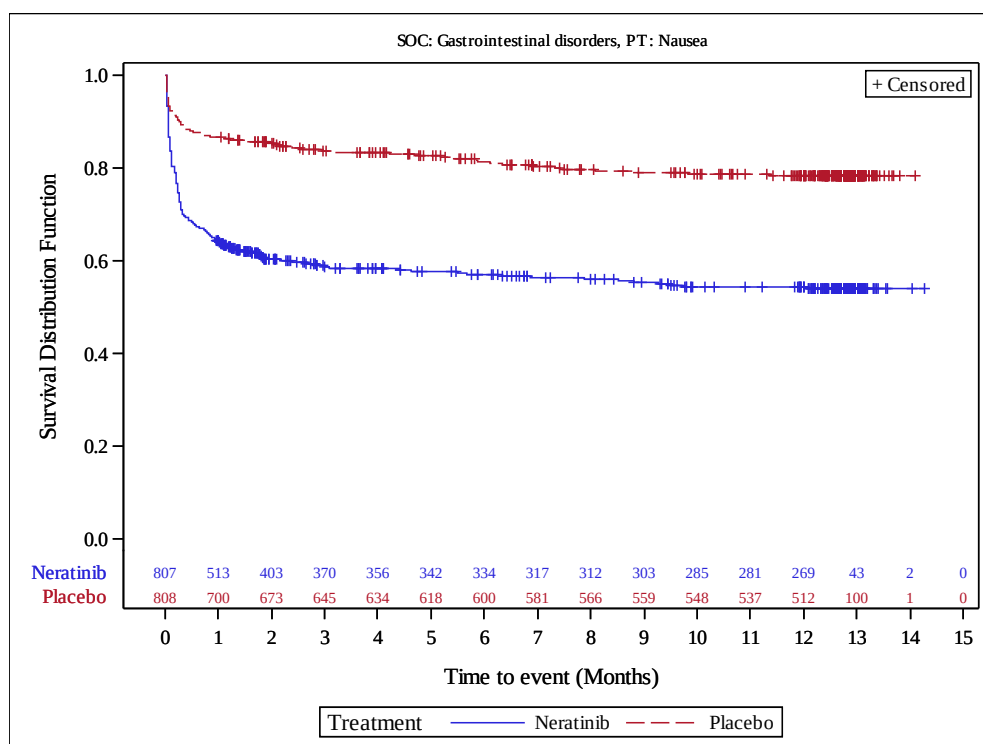


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Übelkeit aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

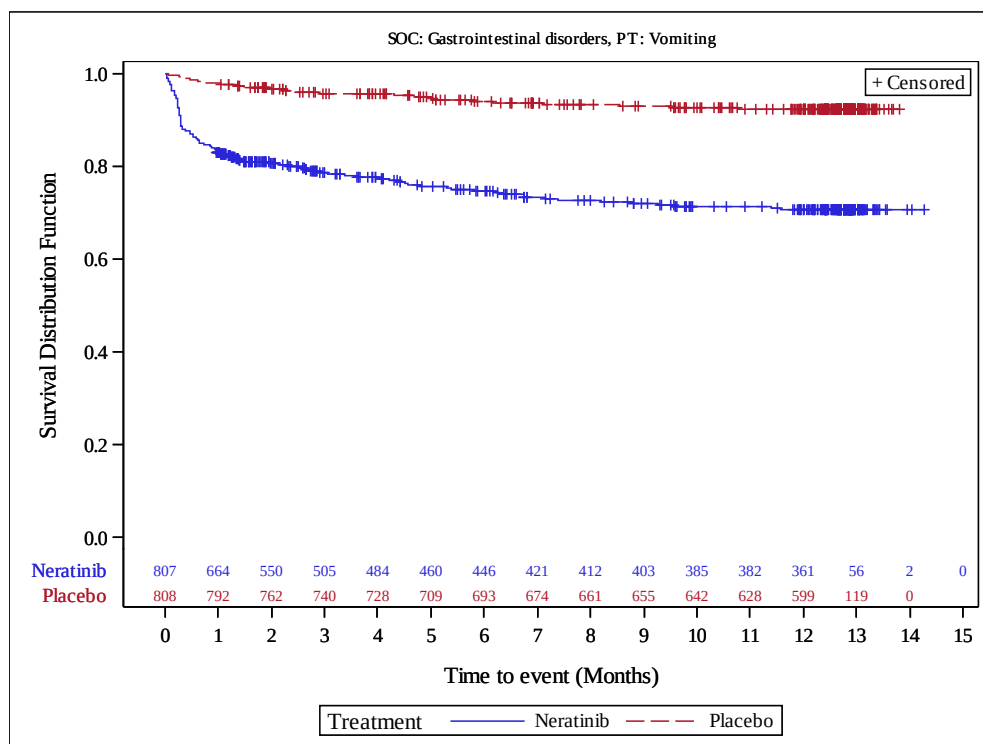


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Erbrechen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

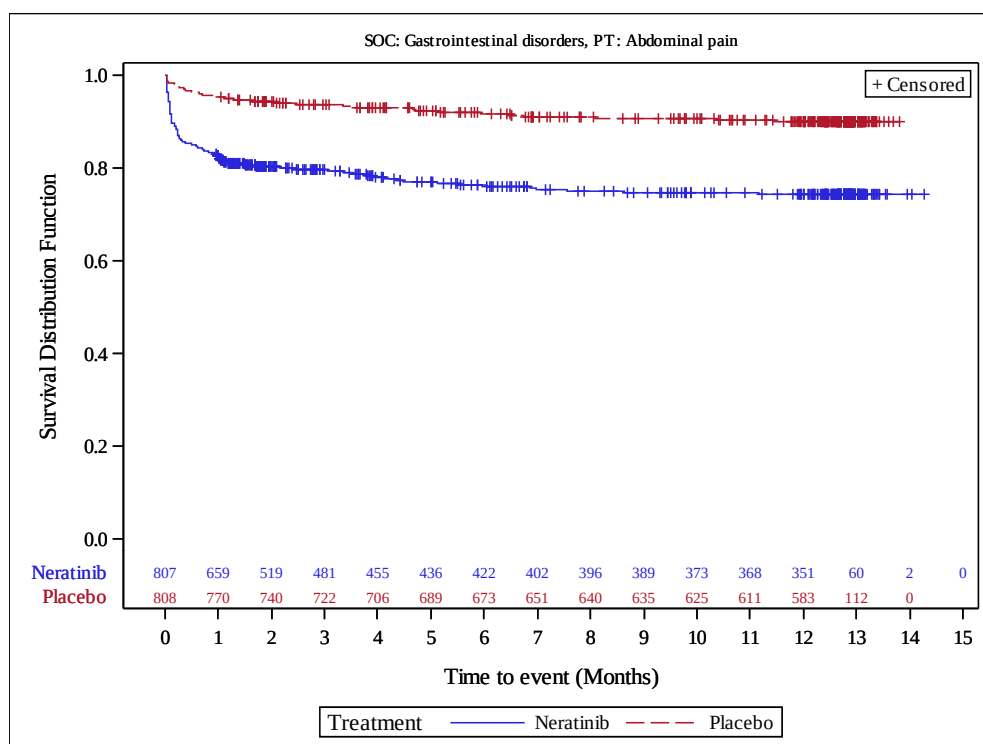


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



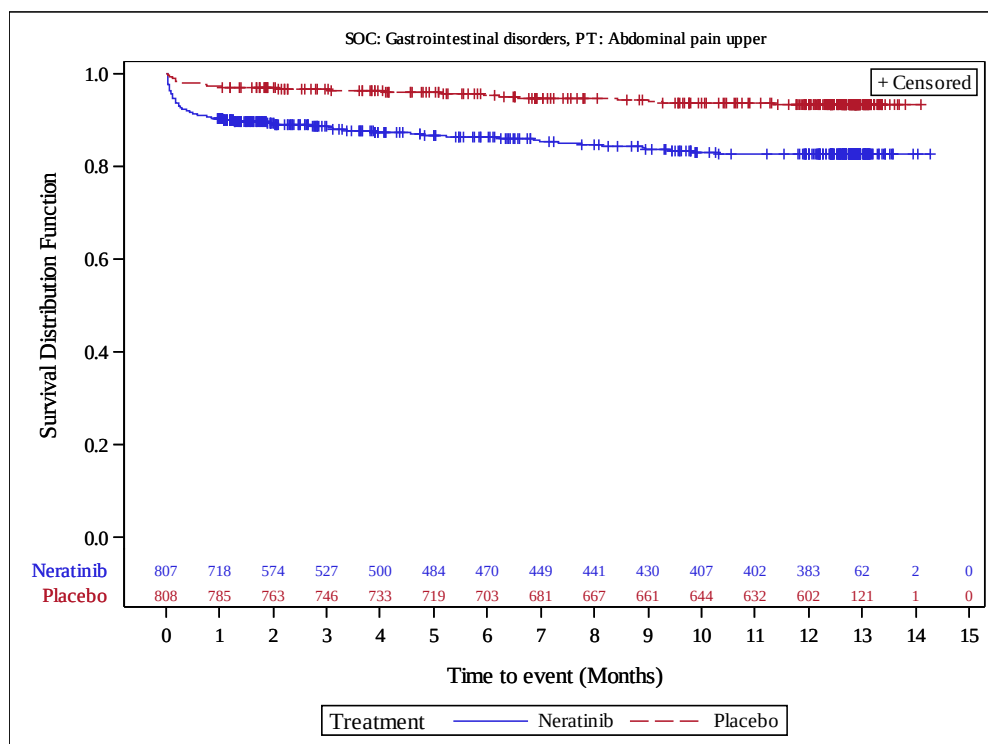


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen Oberbauch aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

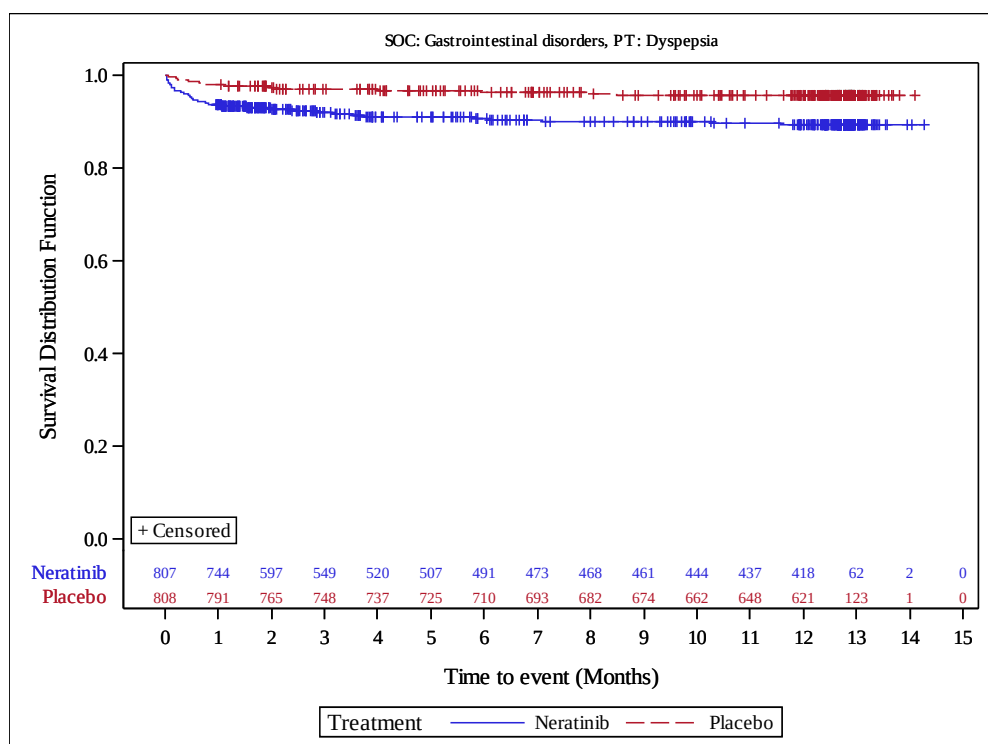


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dyspepsie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

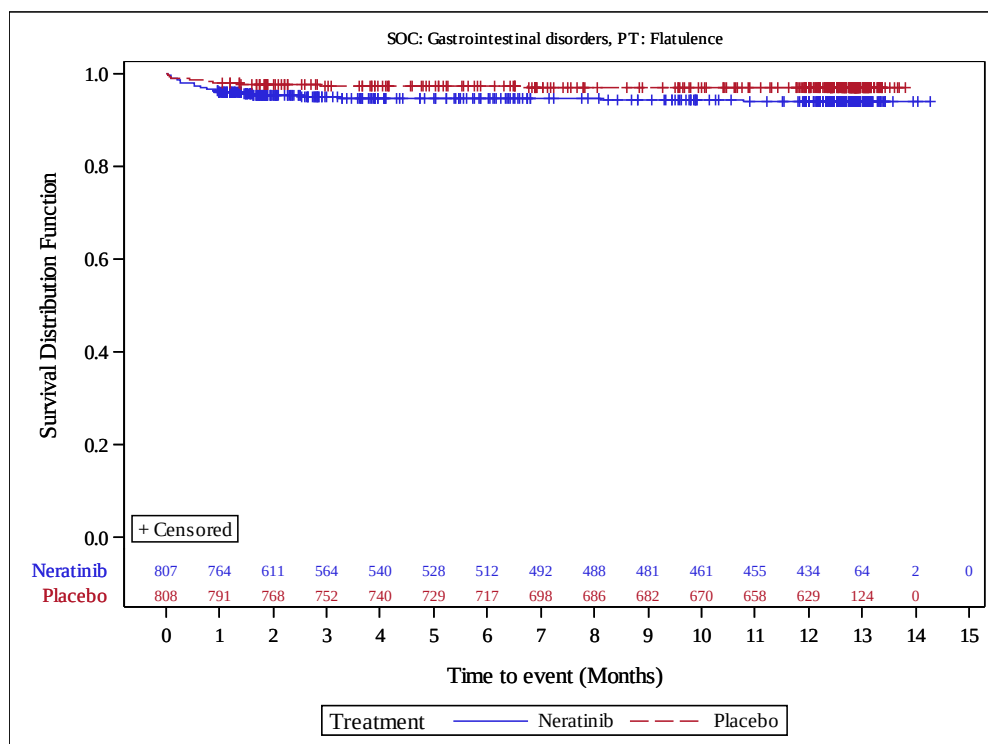


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

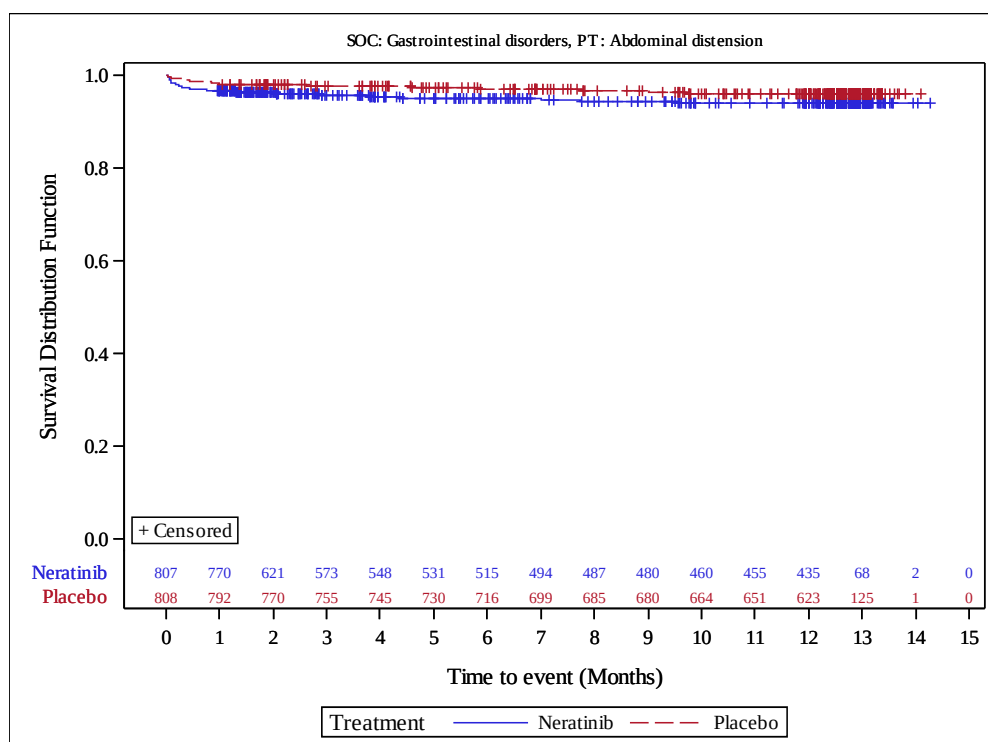


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Bauch aufgetrieben aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

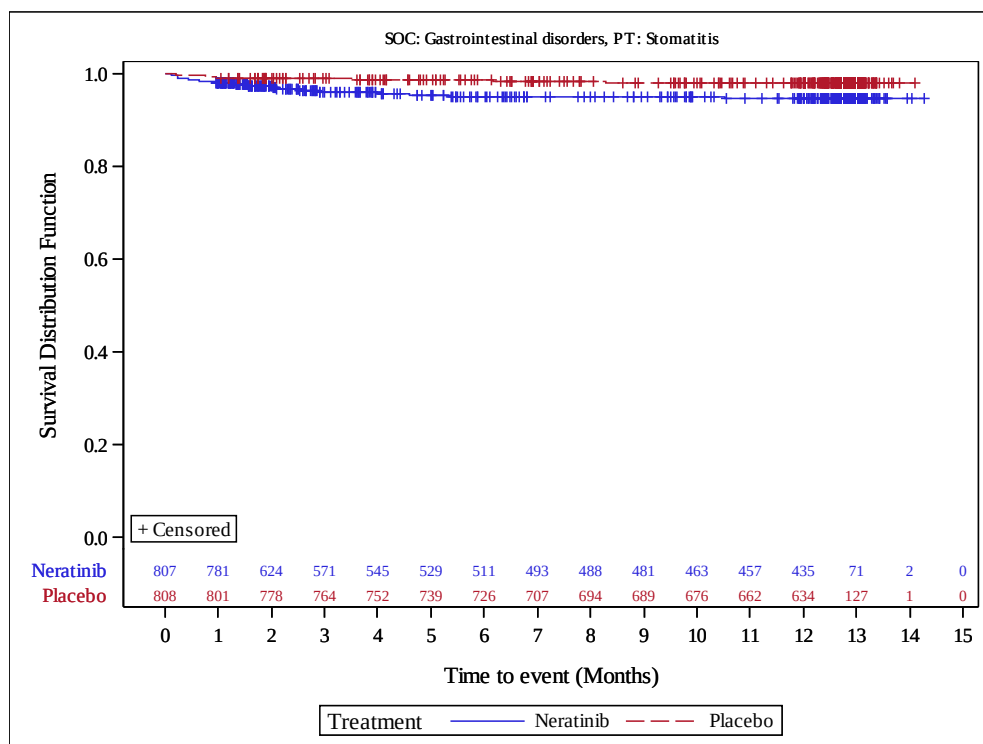


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Stomatitis aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

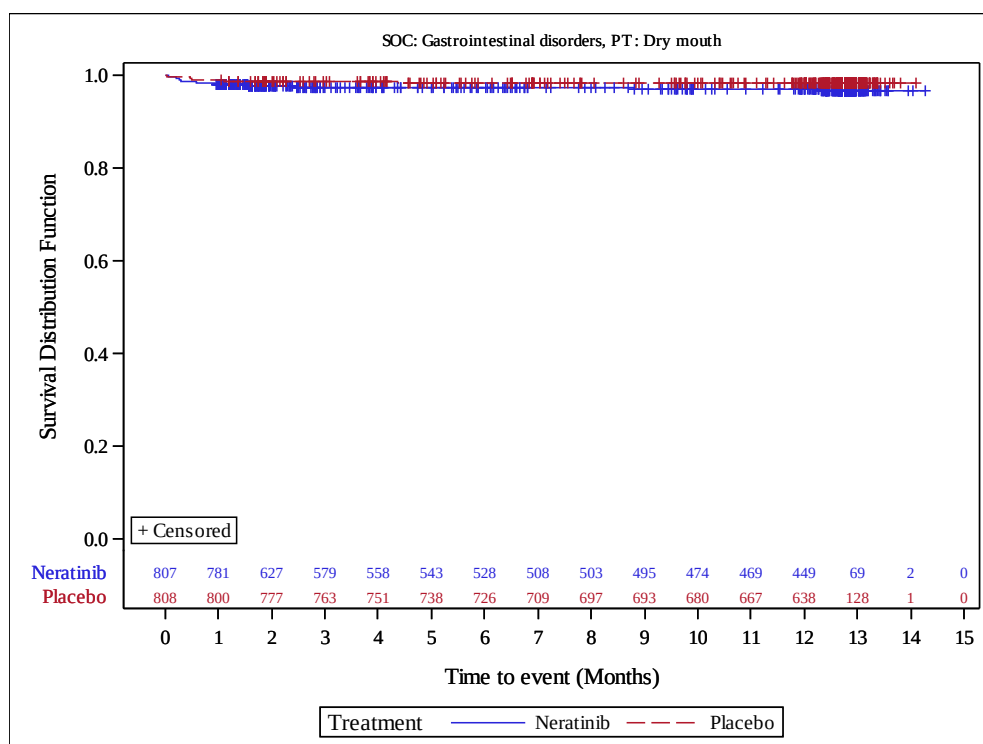


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Mundtrockenheit aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

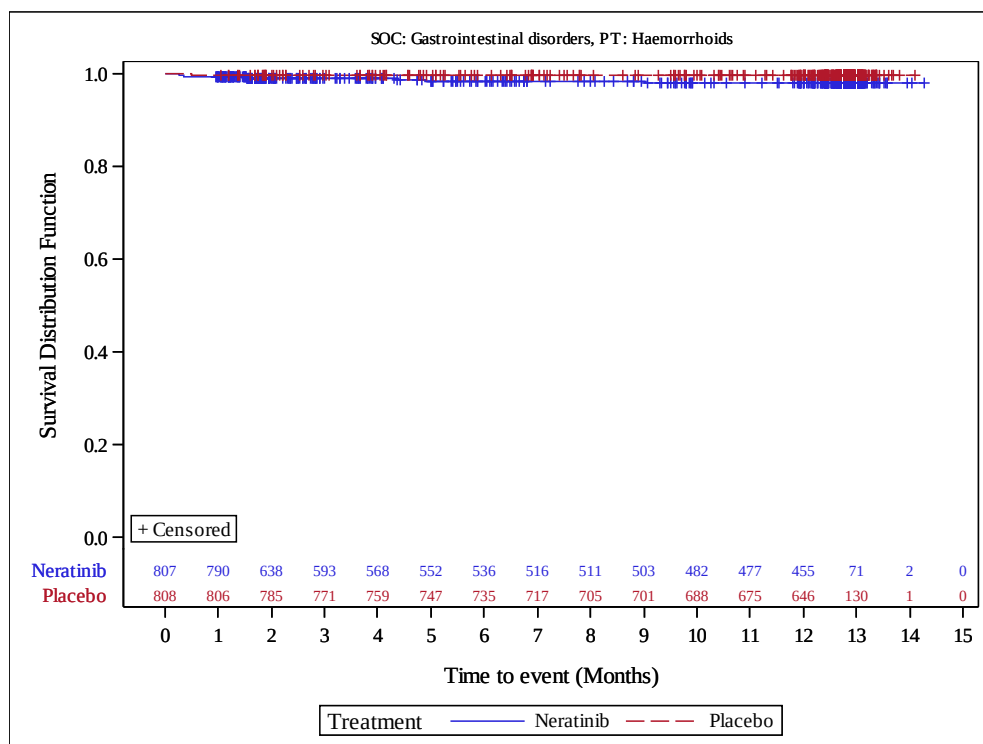


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hämorrhoiden aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, „Safety-Population“)

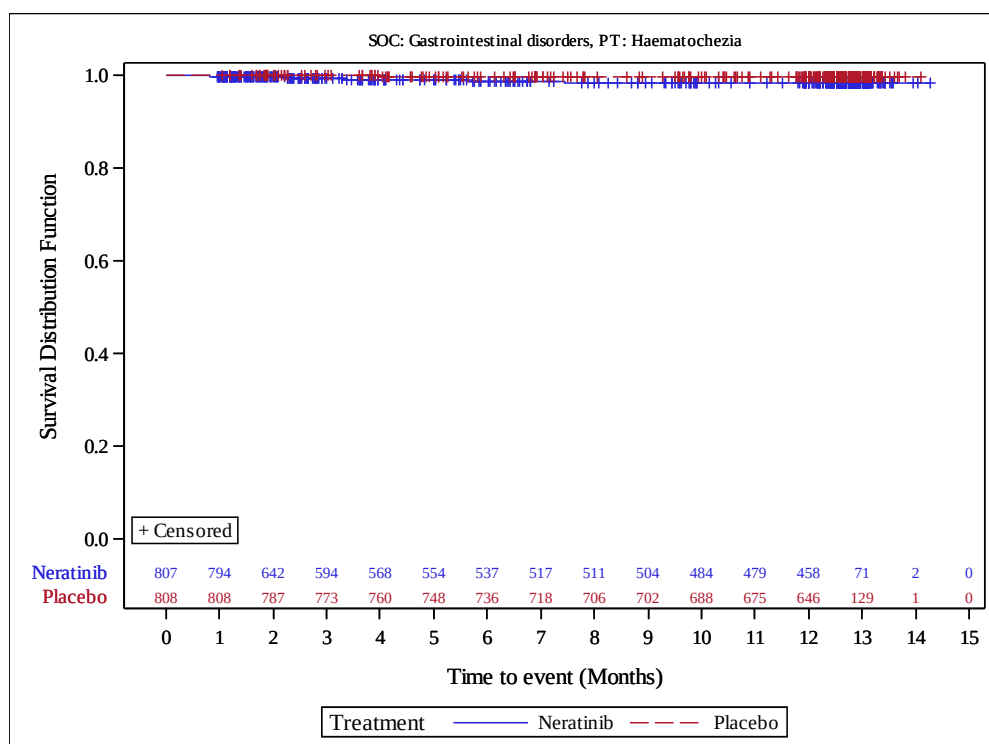


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Blutstuhl aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, „Safety-Population“)

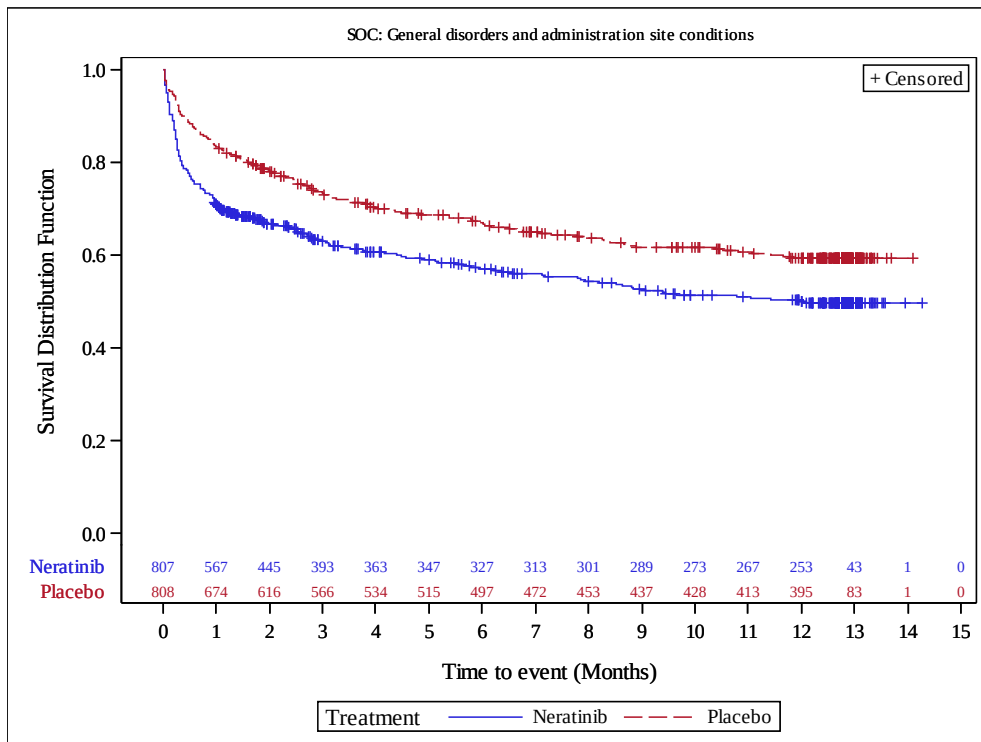


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

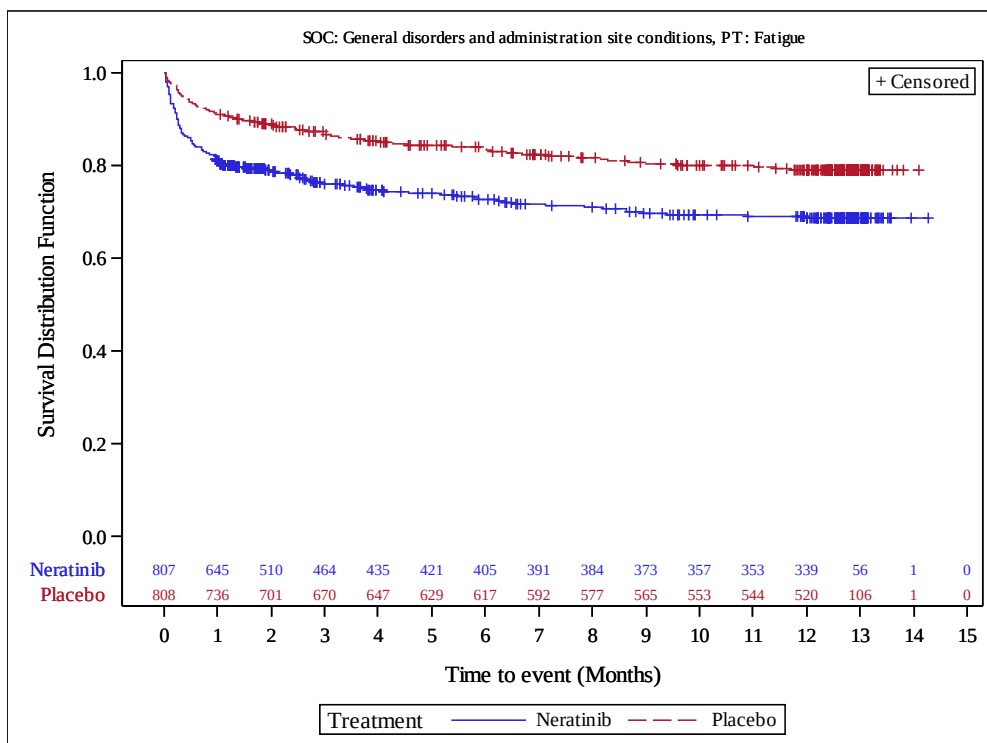


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Fatigue aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

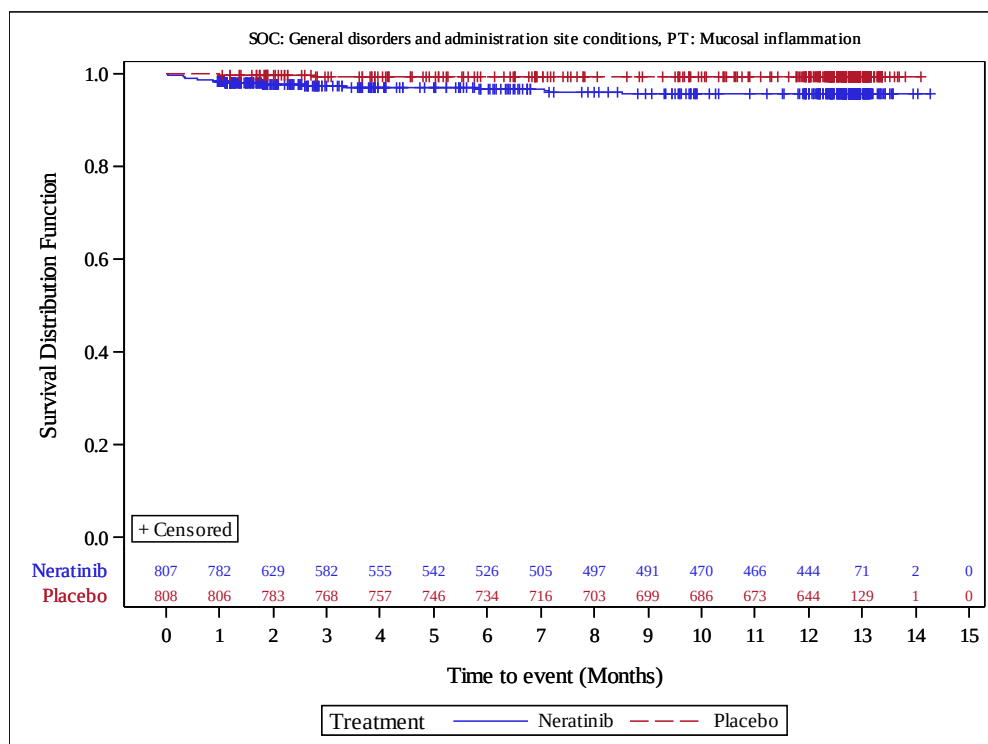


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schleimhautentzündung aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

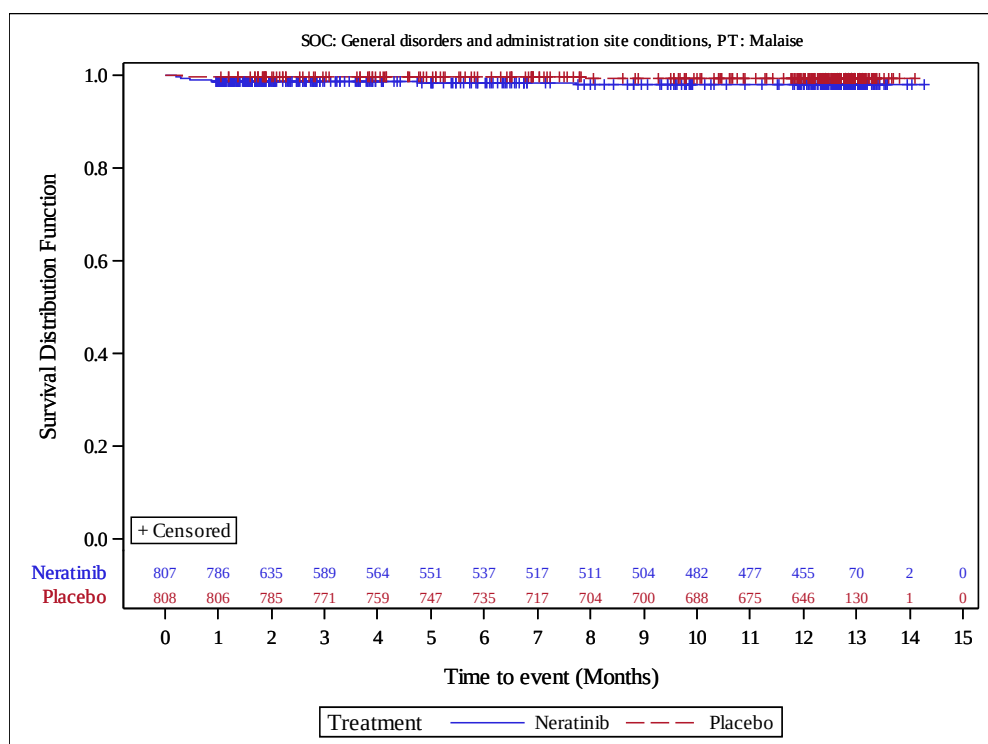


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Unwohlsein aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

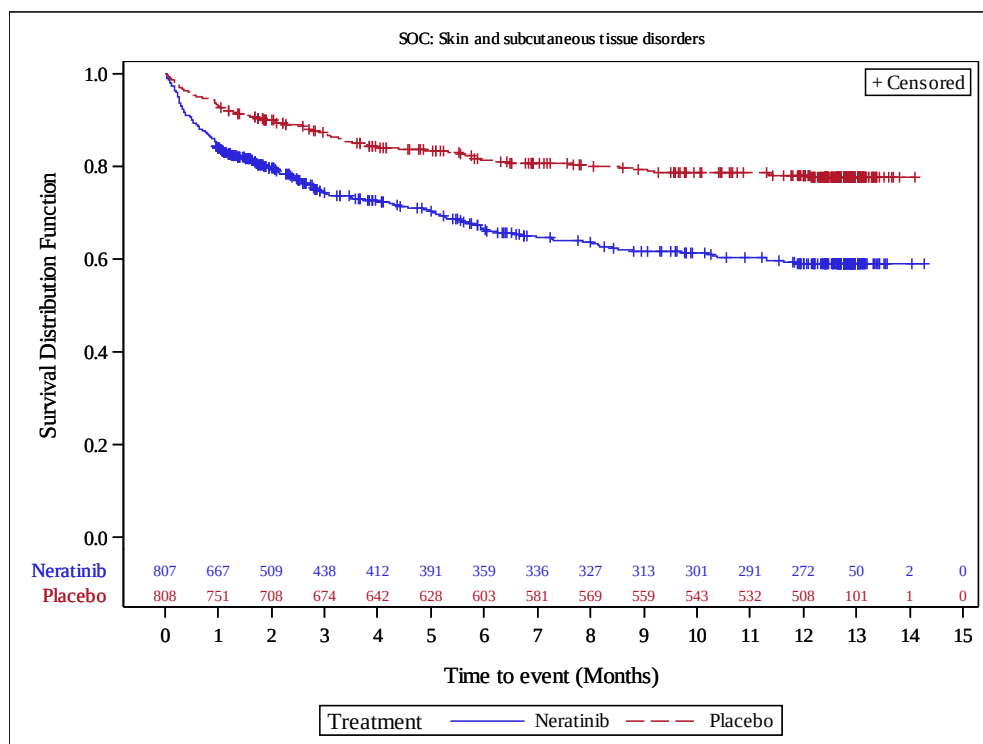


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

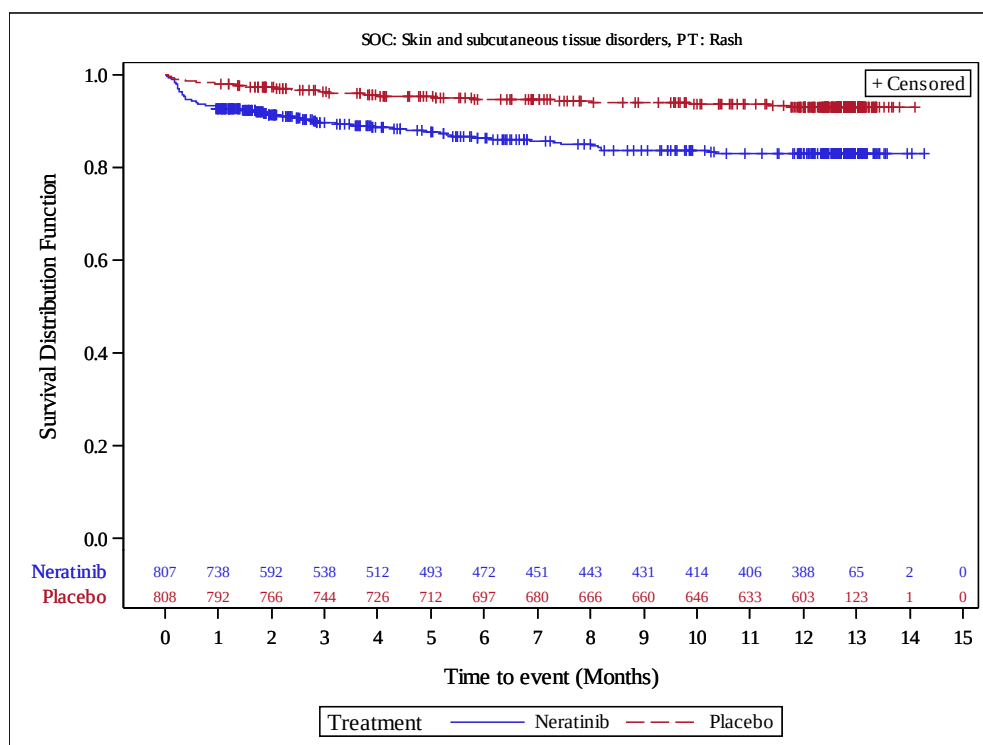


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hautausschlag aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

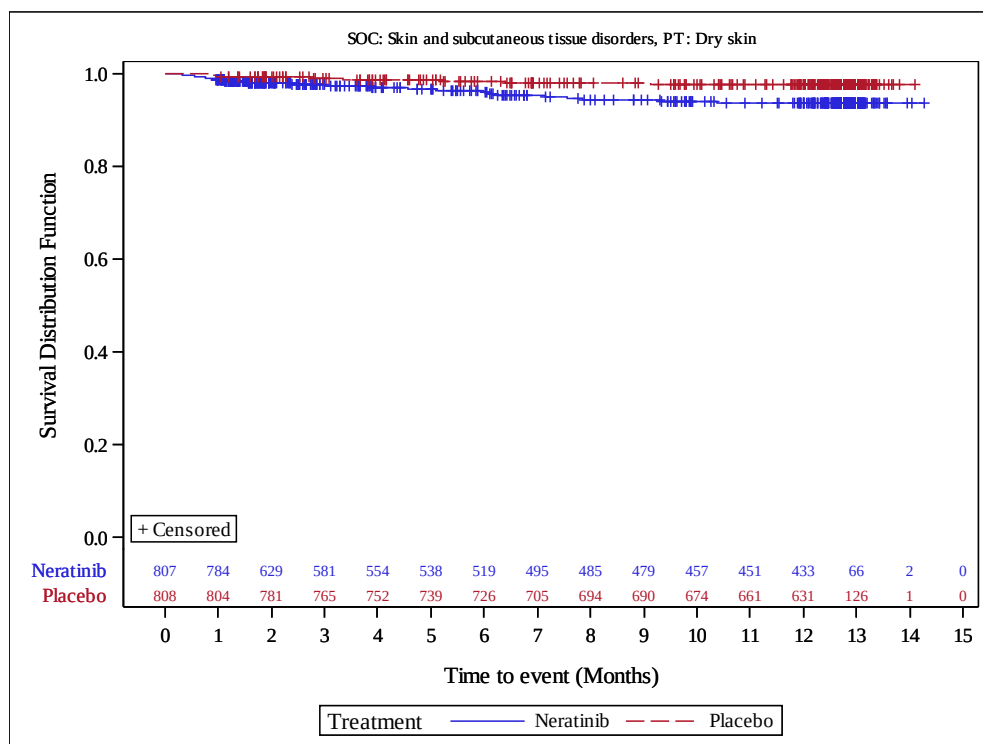


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT trockene Haut aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

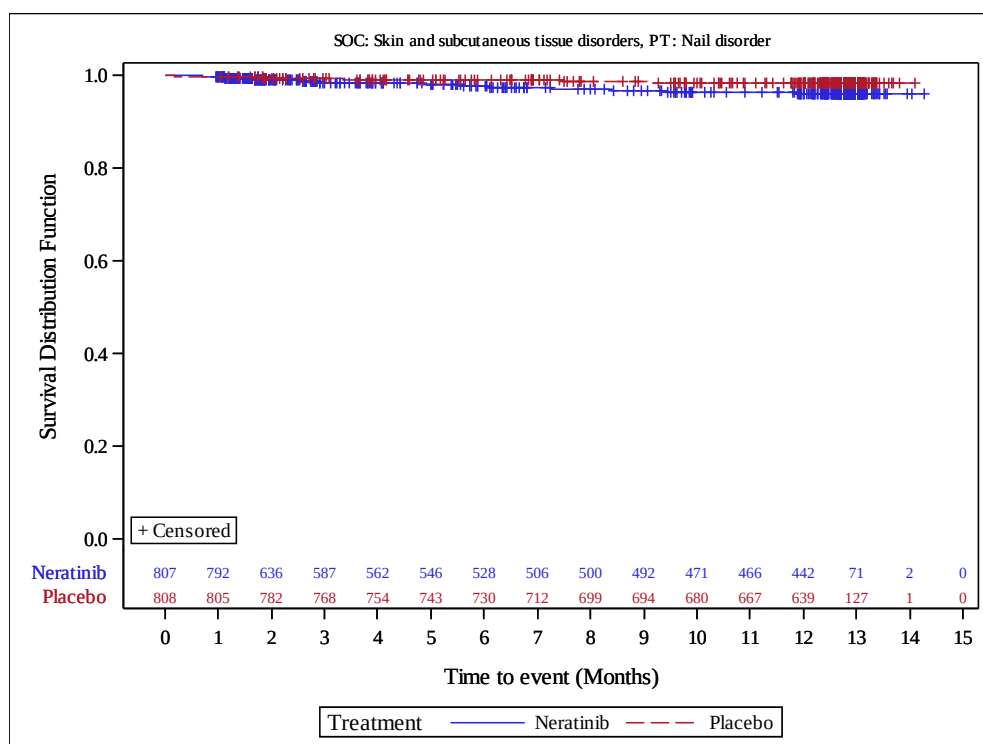


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Nagelerkrankung aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



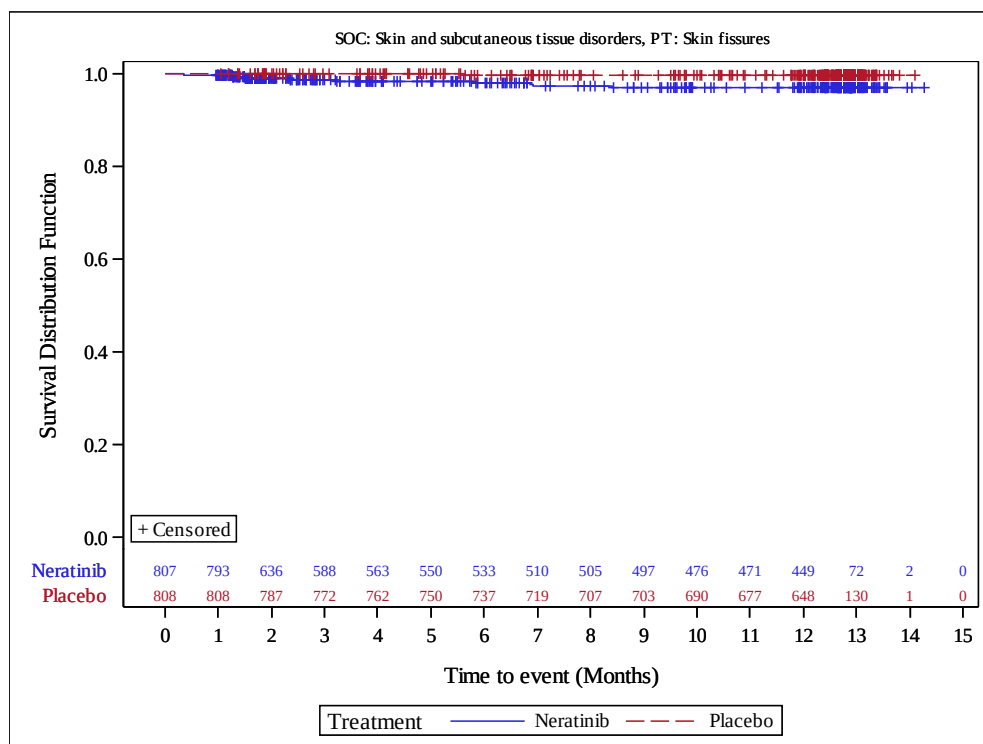


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hautfissuren aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

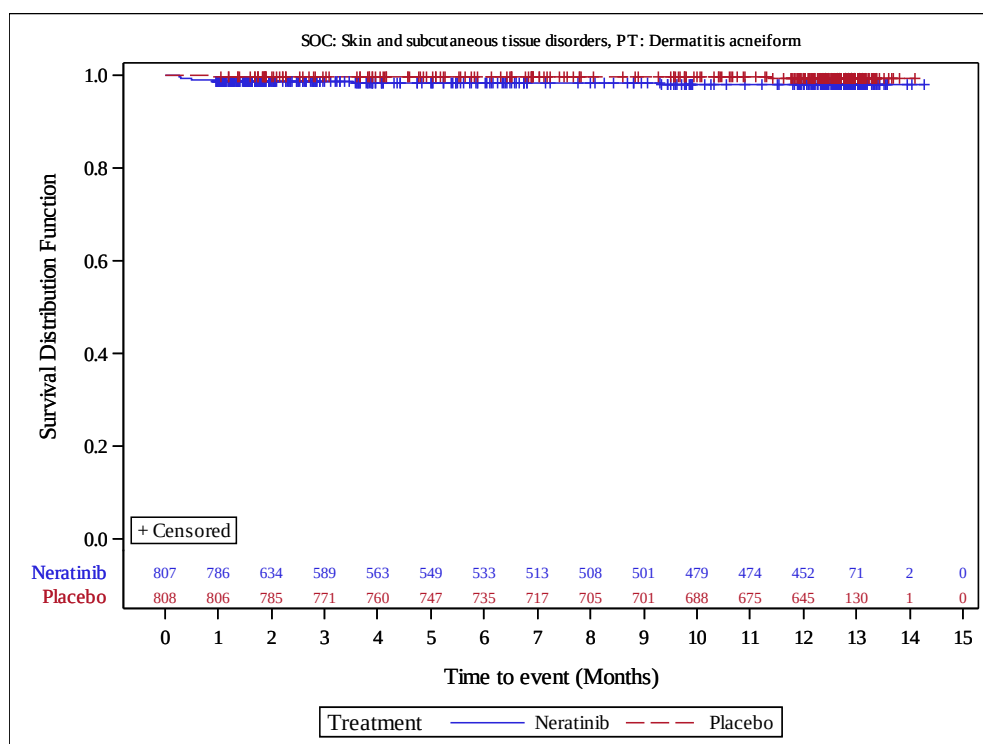


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dermatitis akneiform aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

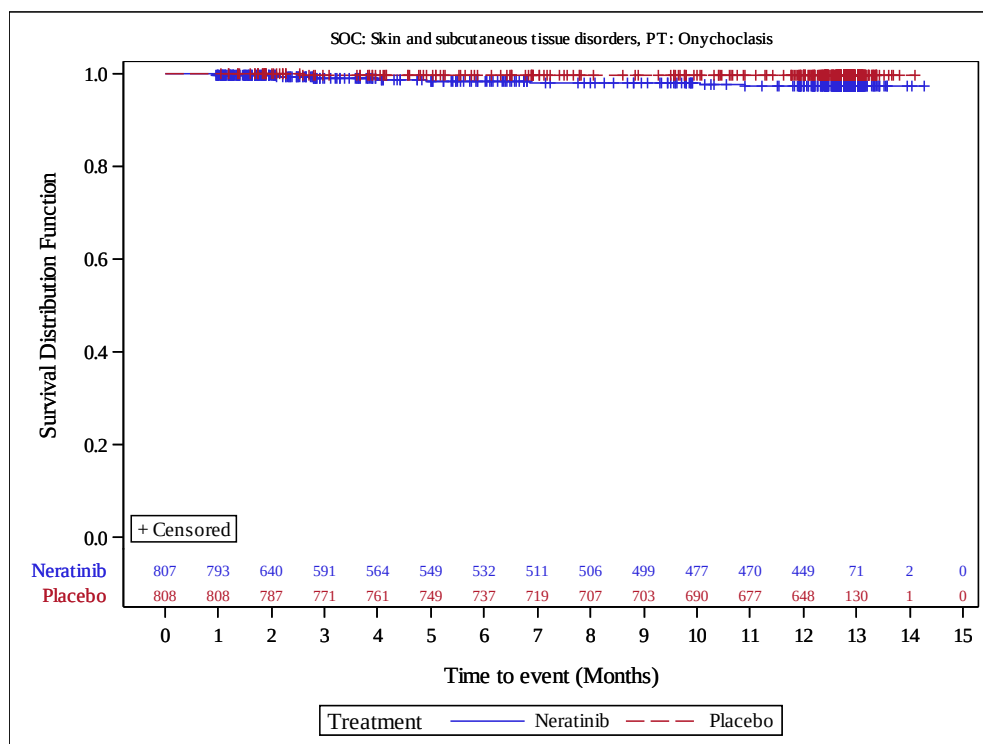


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Onychoklasie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

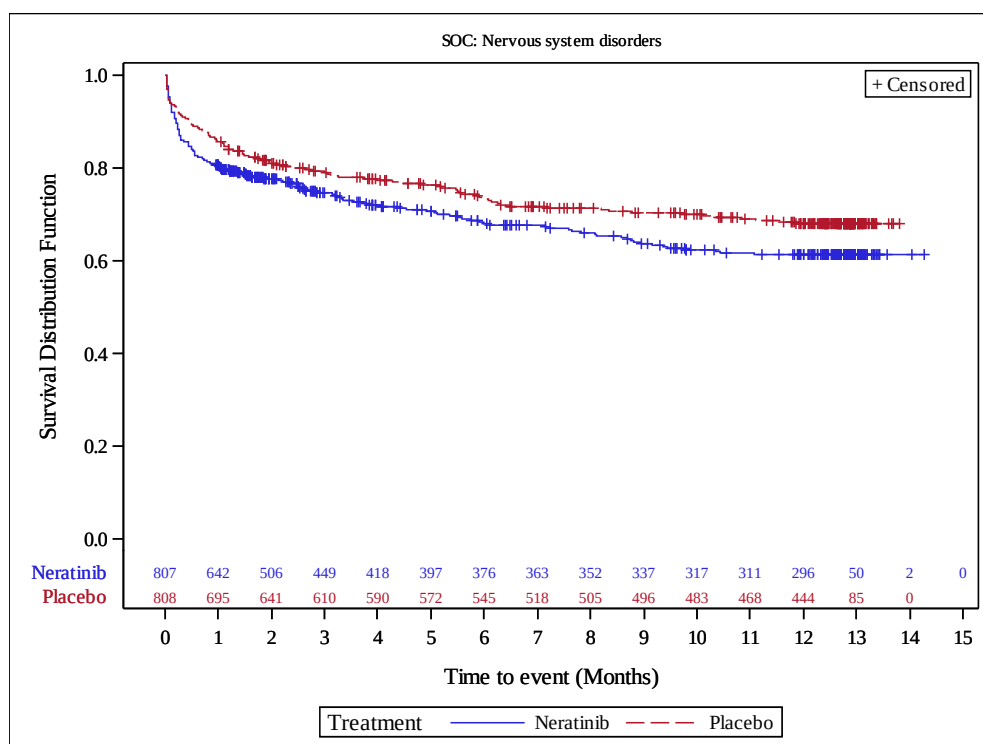


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

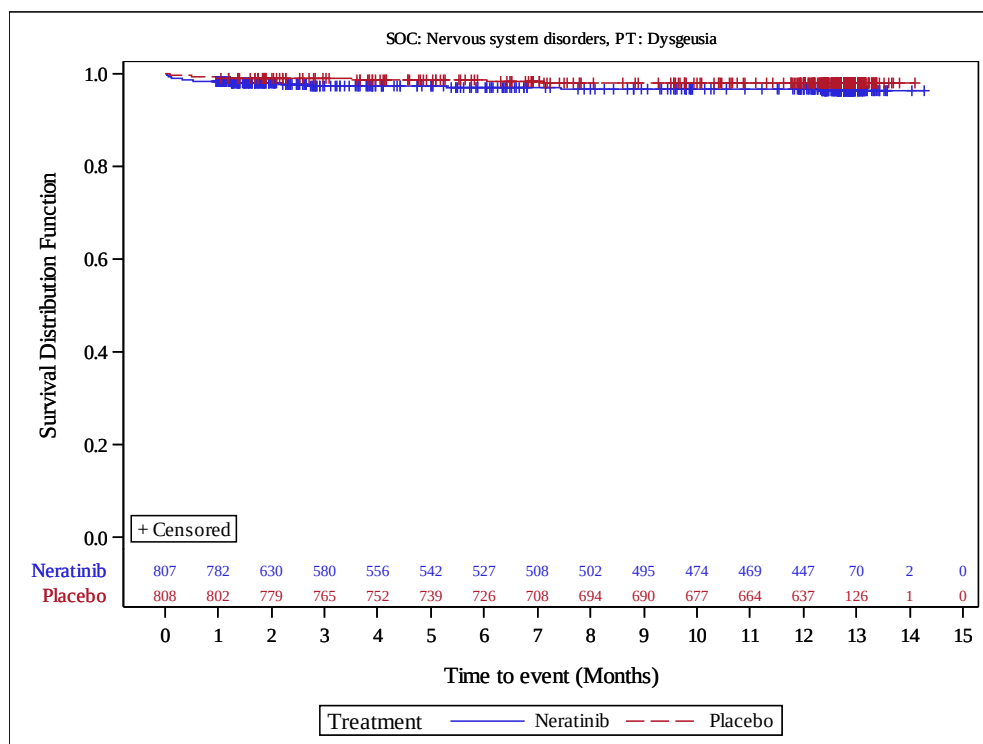


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Geschmacksstörungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

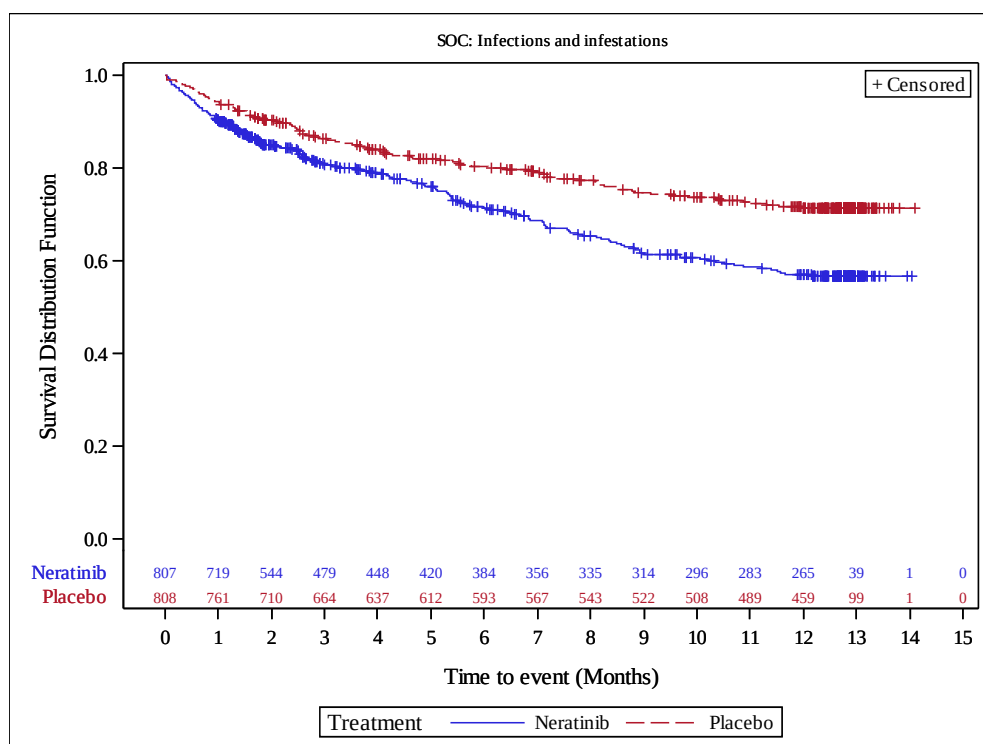


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen am Verabreichungsort aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

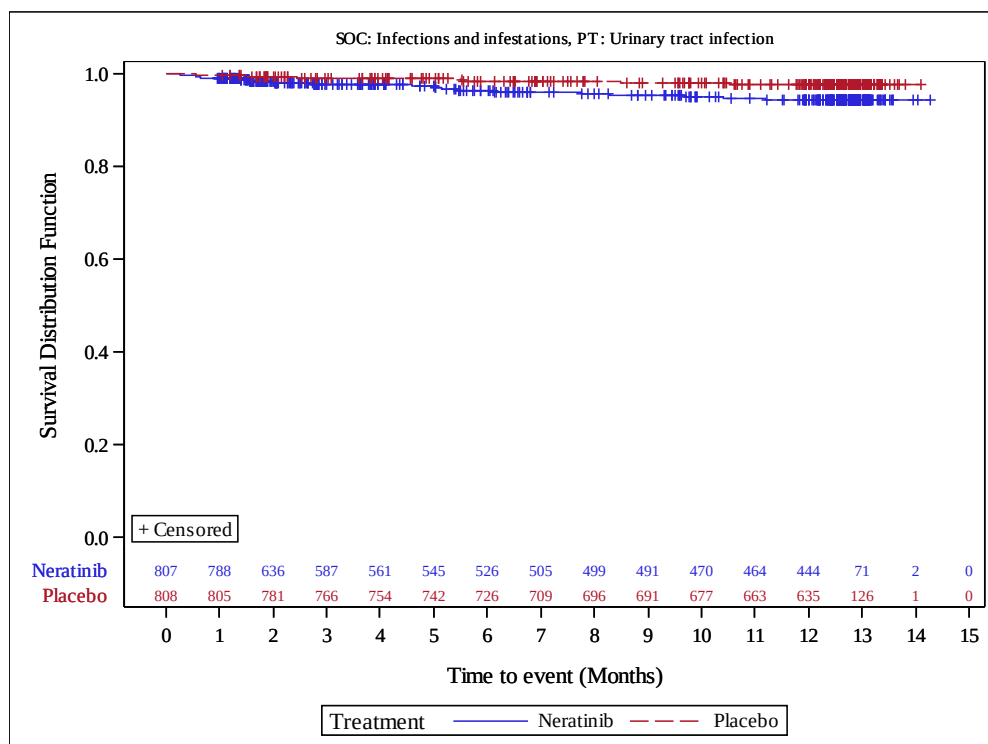


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

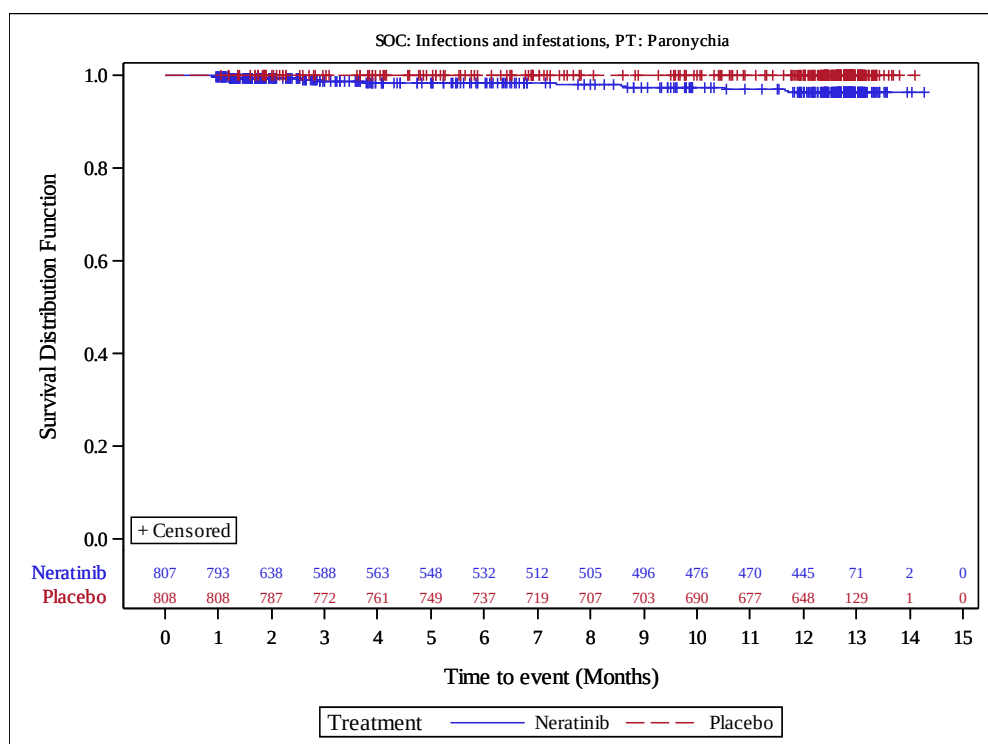


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Paronychie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

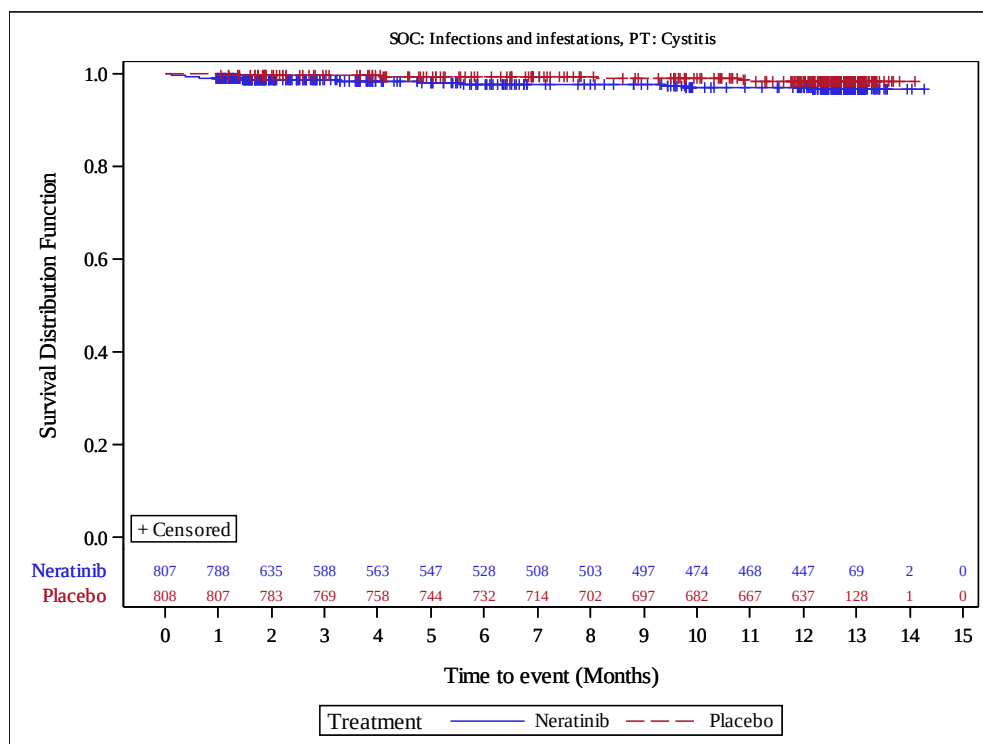


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Zystitis aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

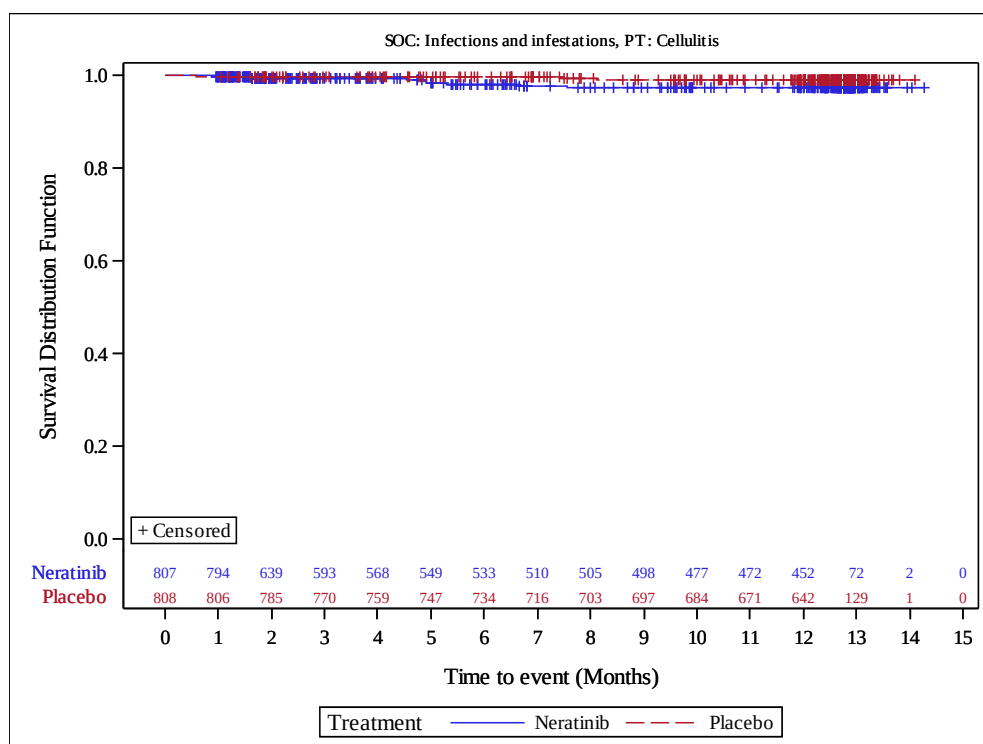


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Zellulitis aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

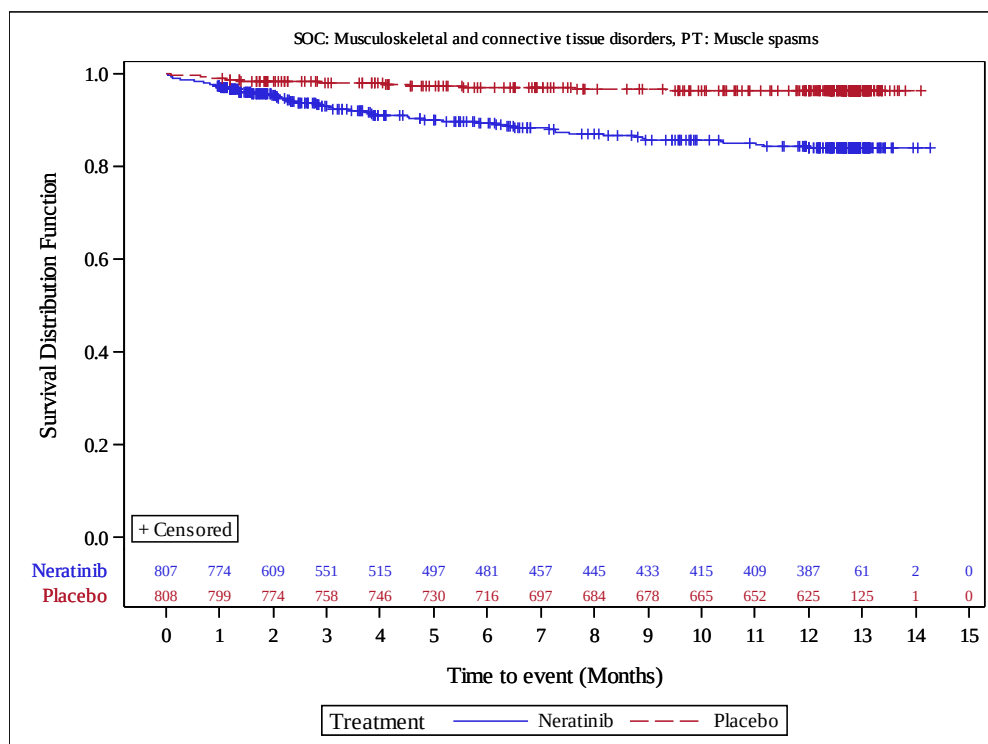


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Muskelspasmen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

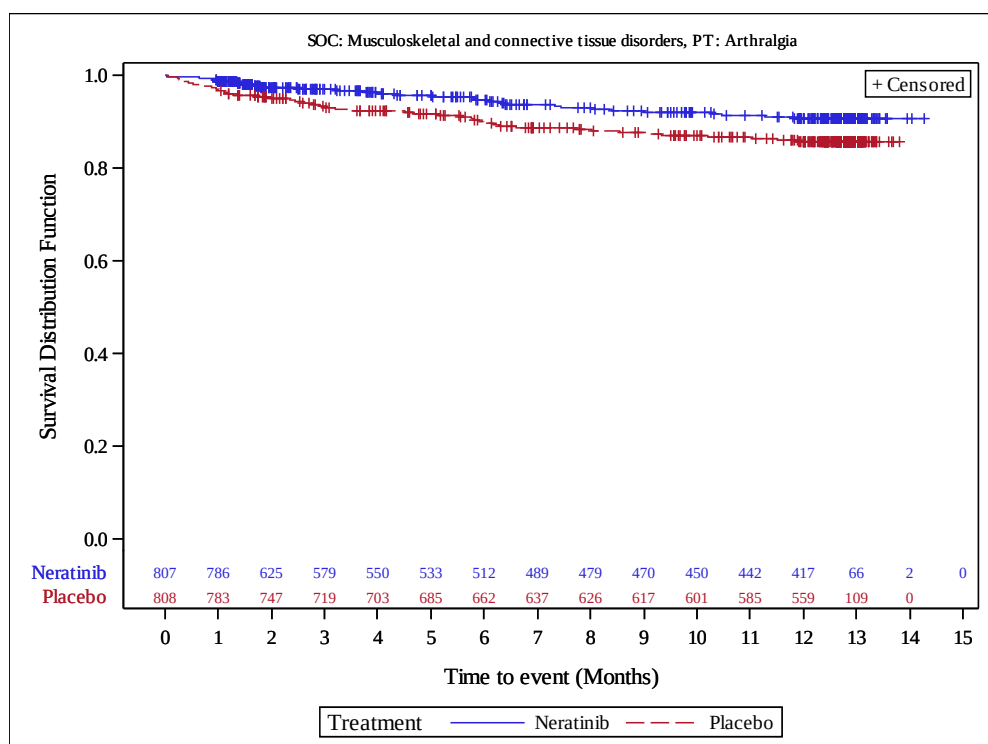


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Arthralgie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

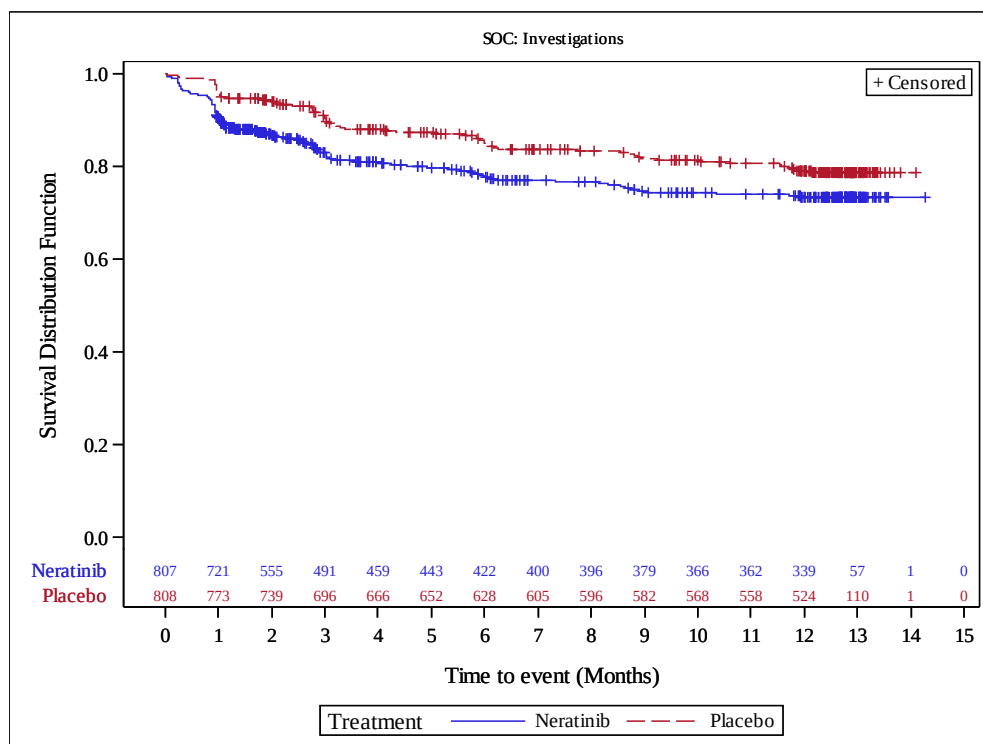


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

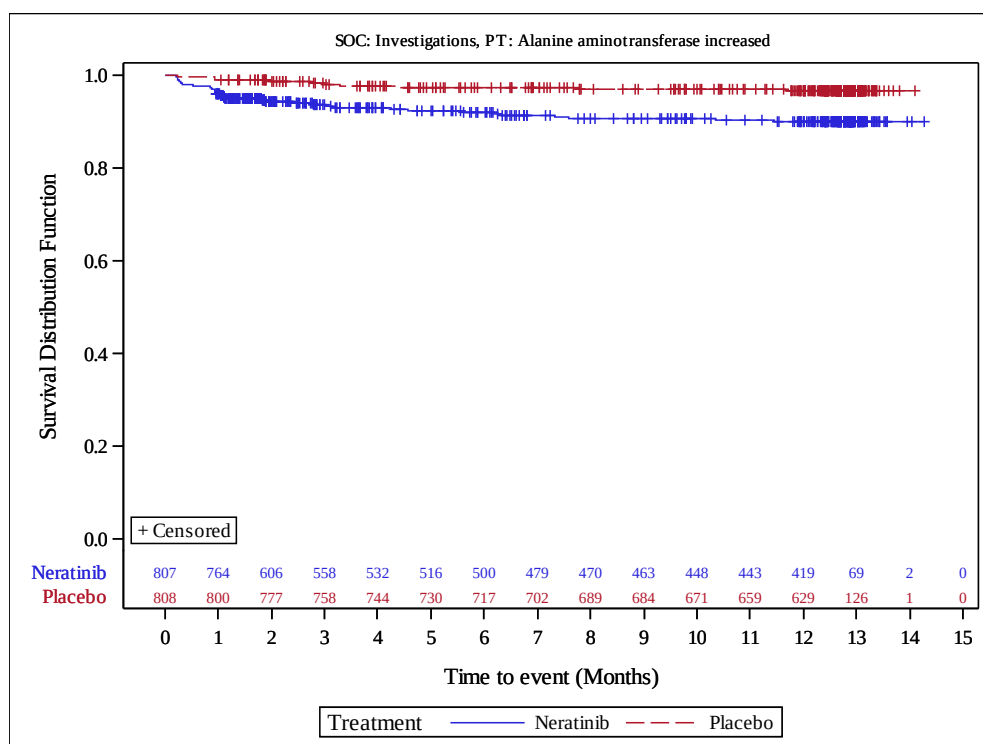


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Alanin-Amino-Transferase erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

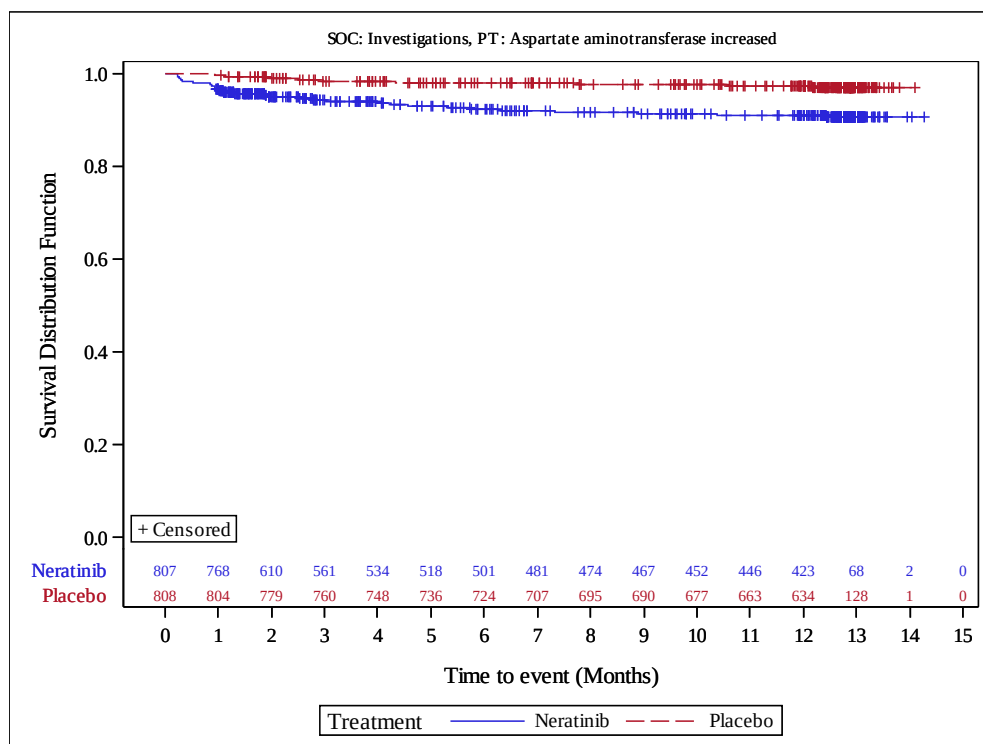


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Aspartat-Amino-Transferase erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

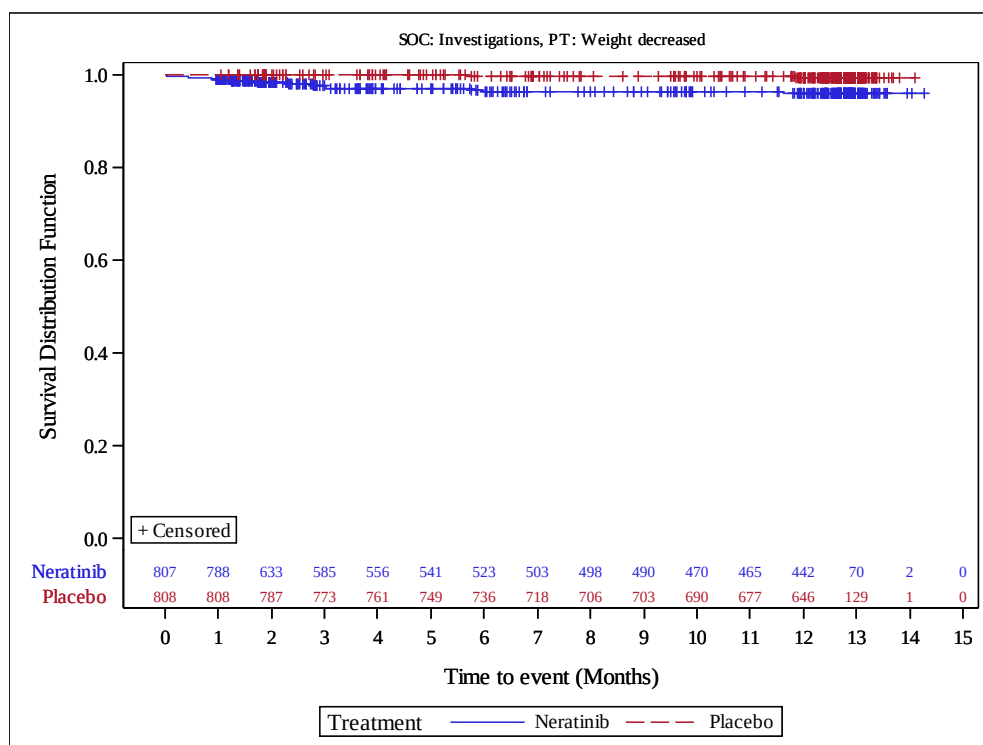


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Gewicht erniedrigt aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



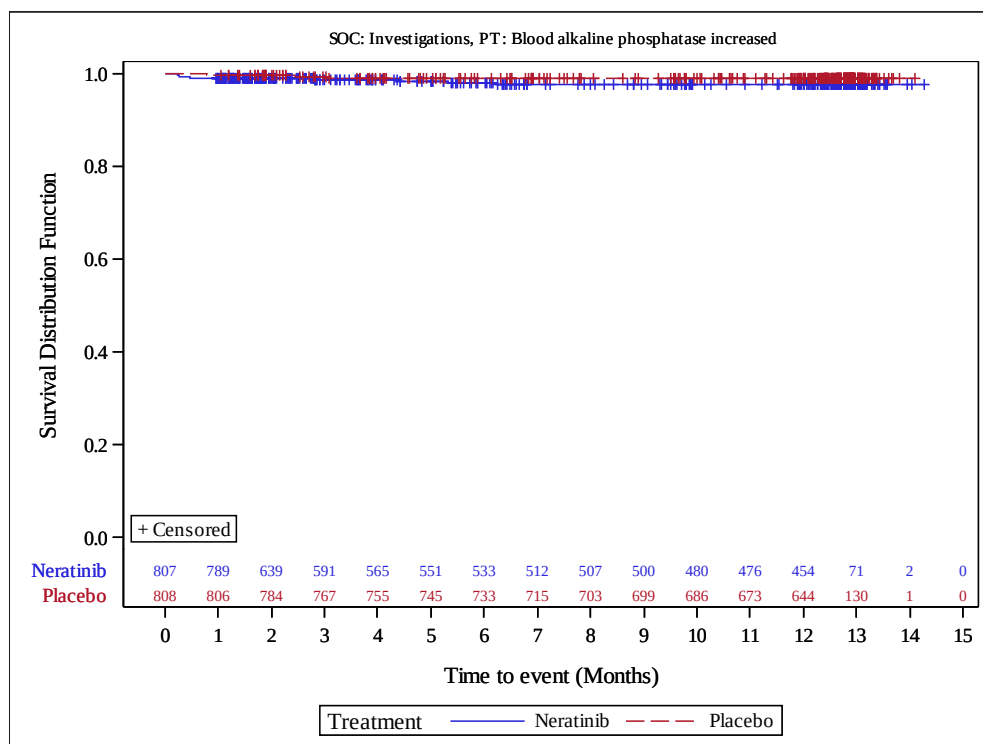


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

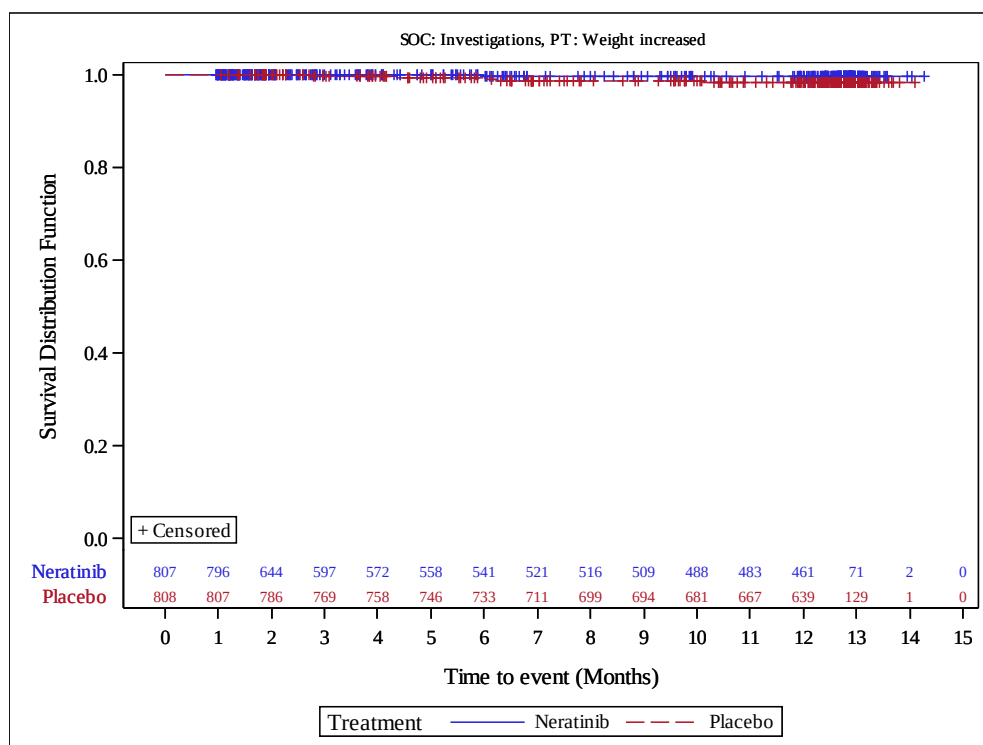


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Gewicht erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

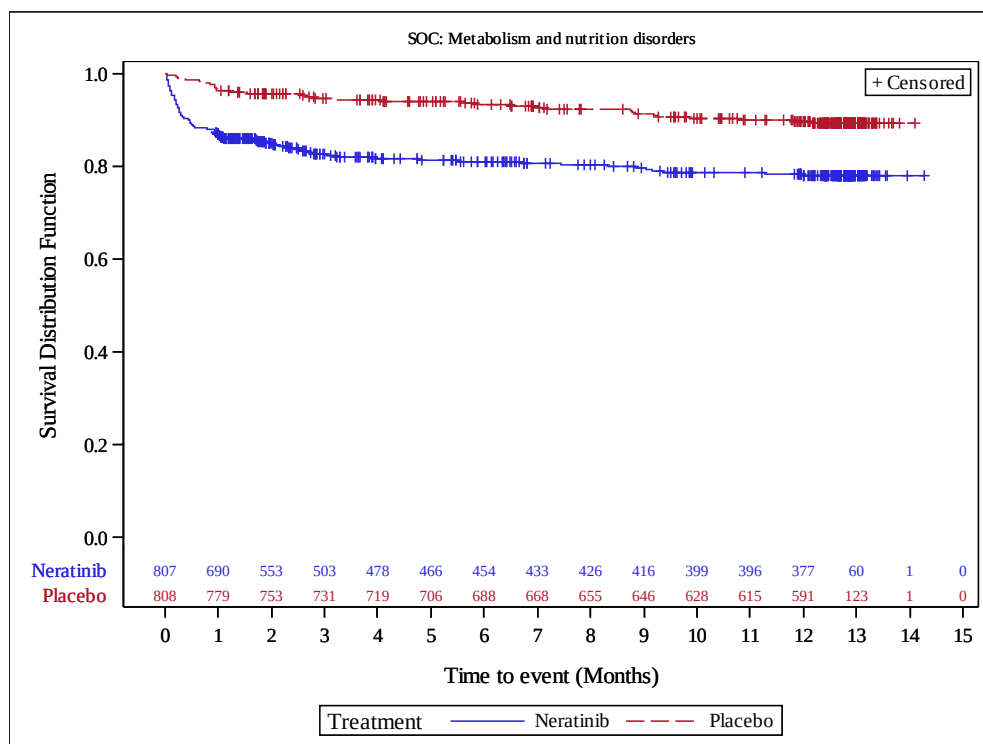


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

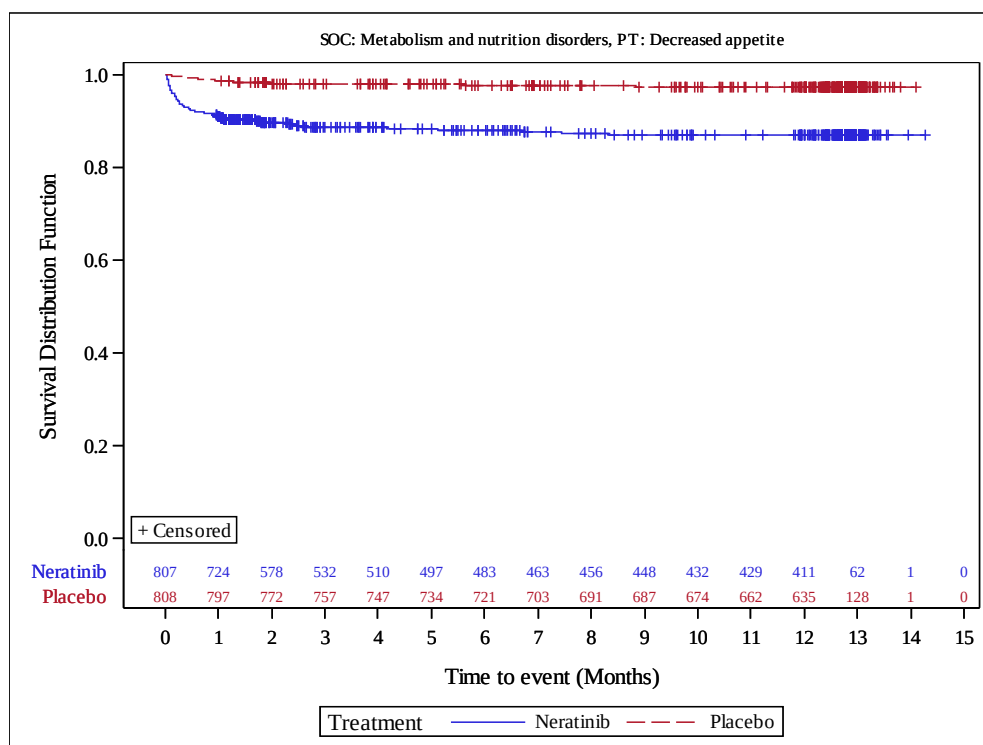


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Appetit vermindert aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

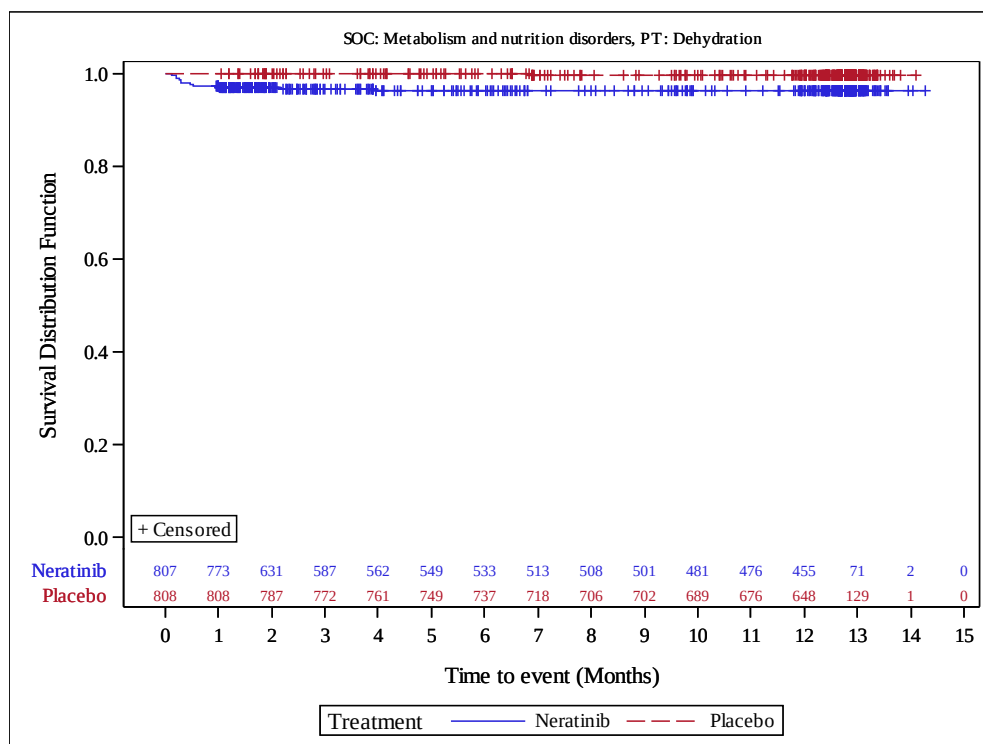


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dehydration aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

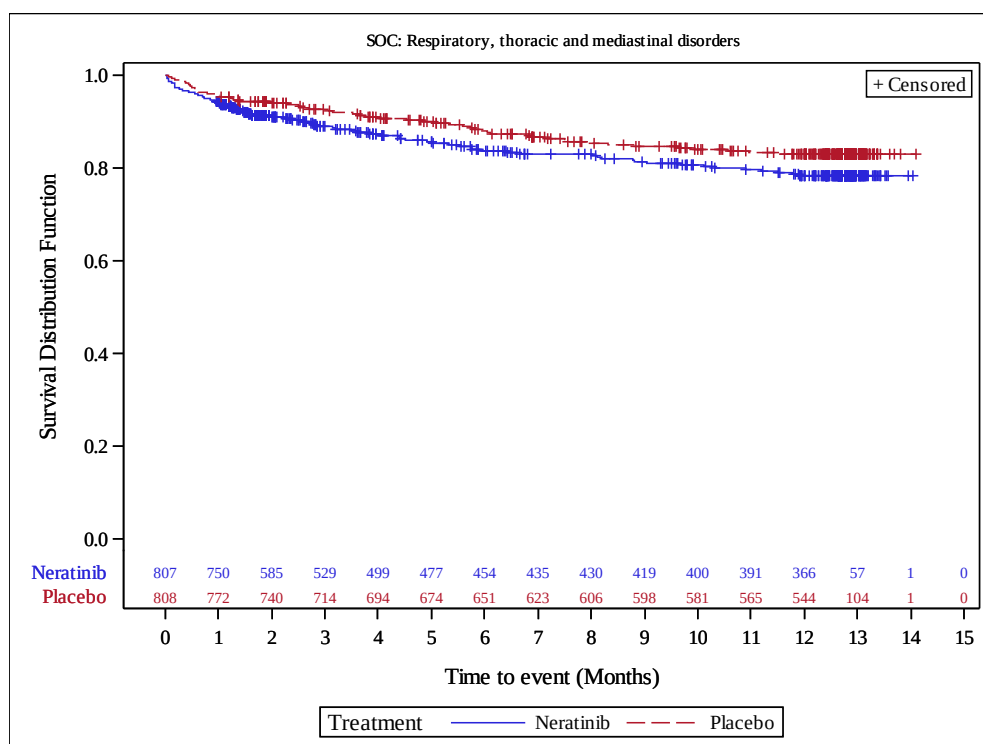


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

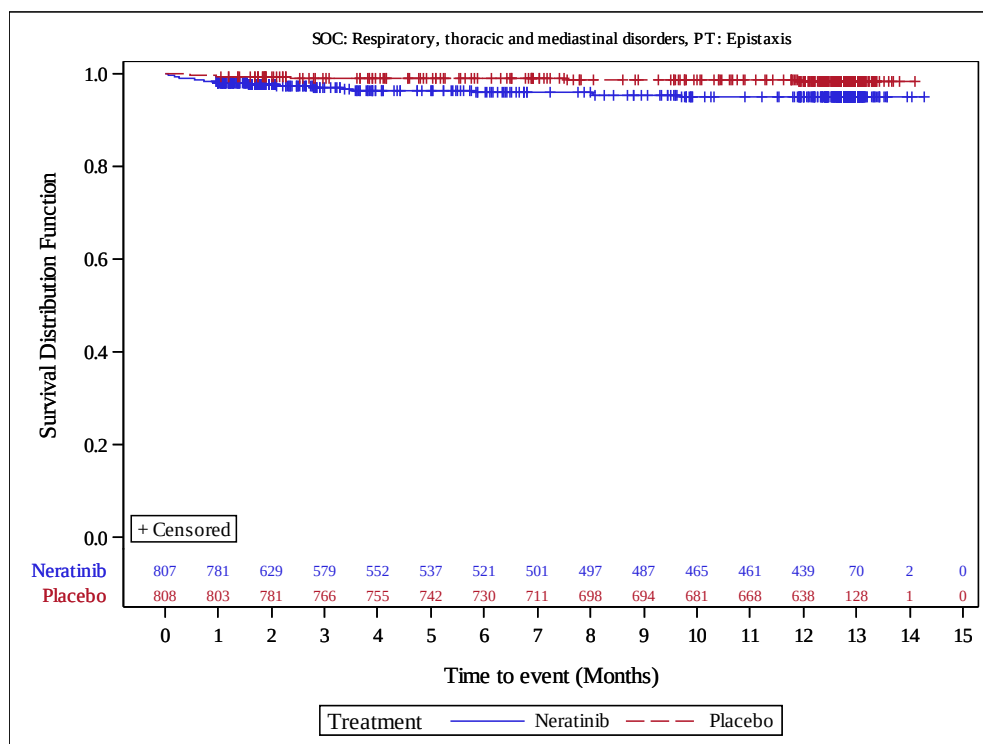


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Epistaxis aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

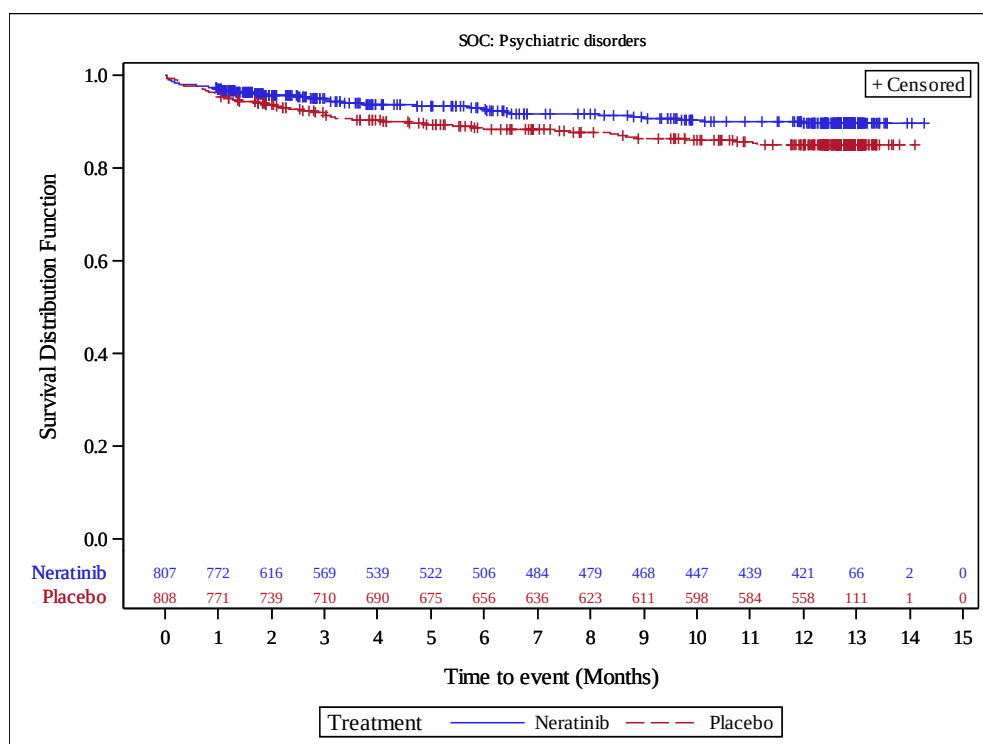


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

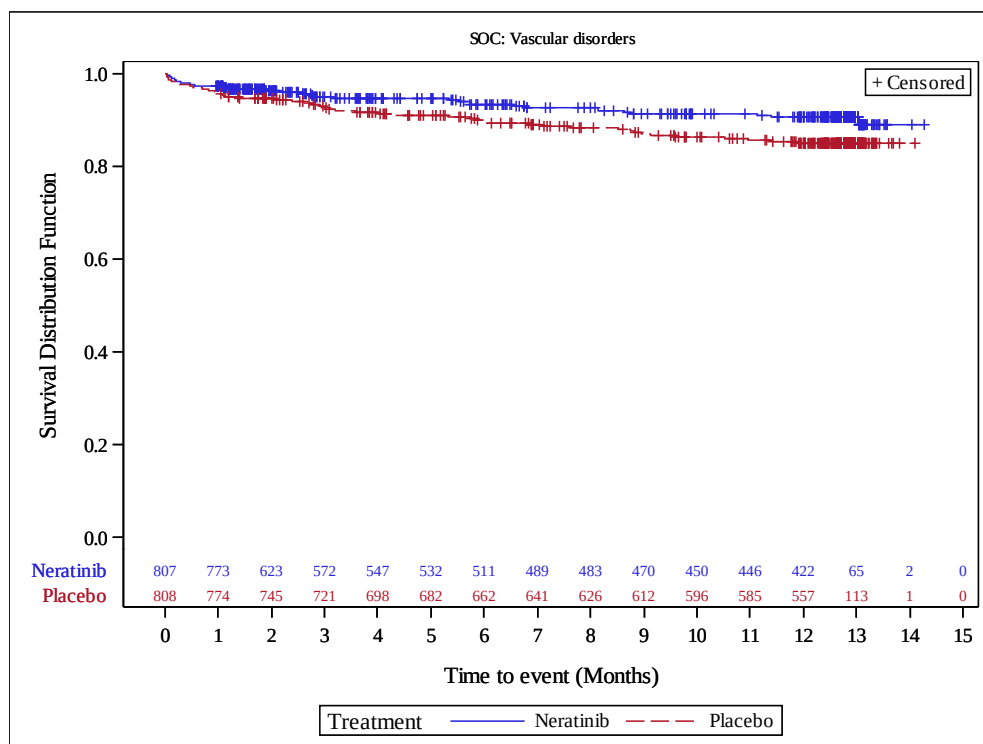


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

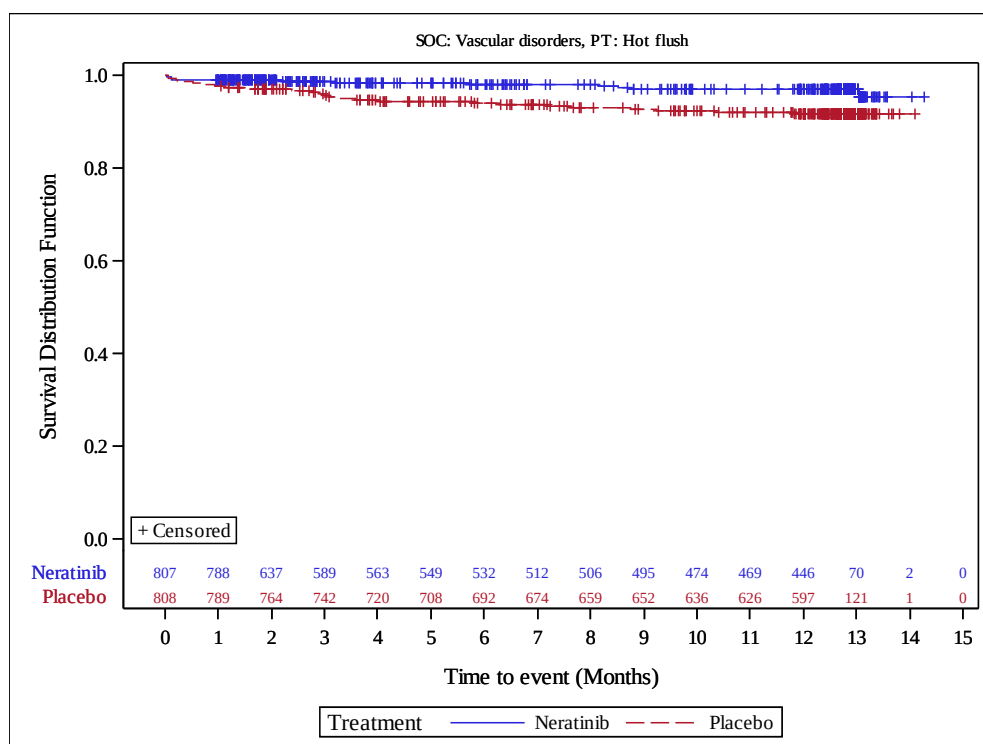


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Hitzewallung aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

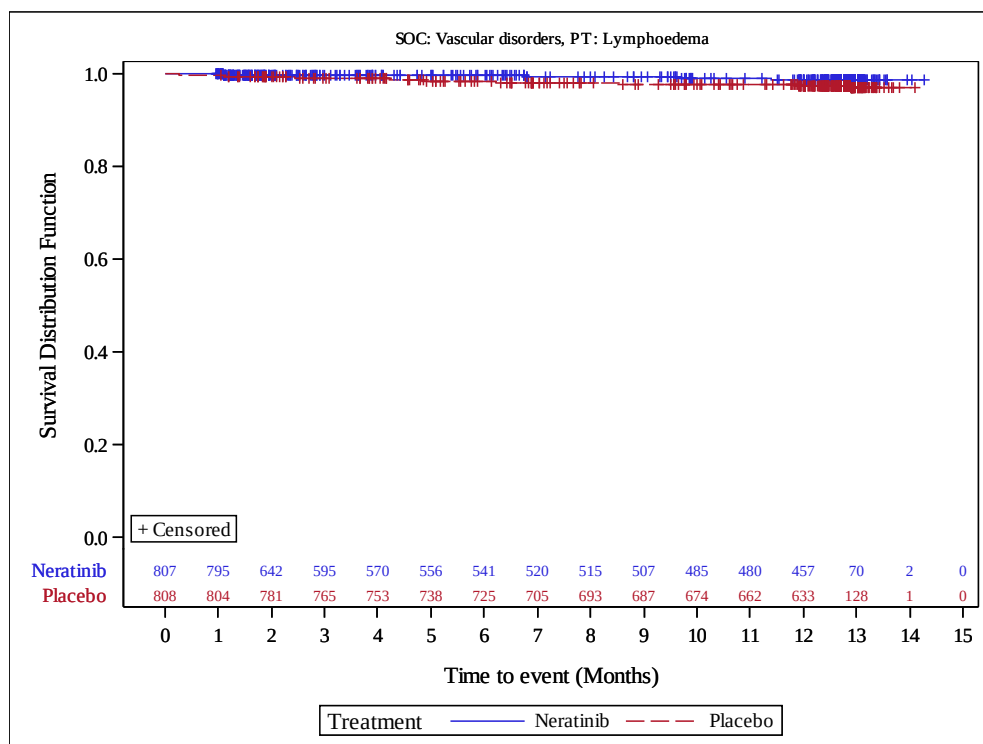


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Lymphödem aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

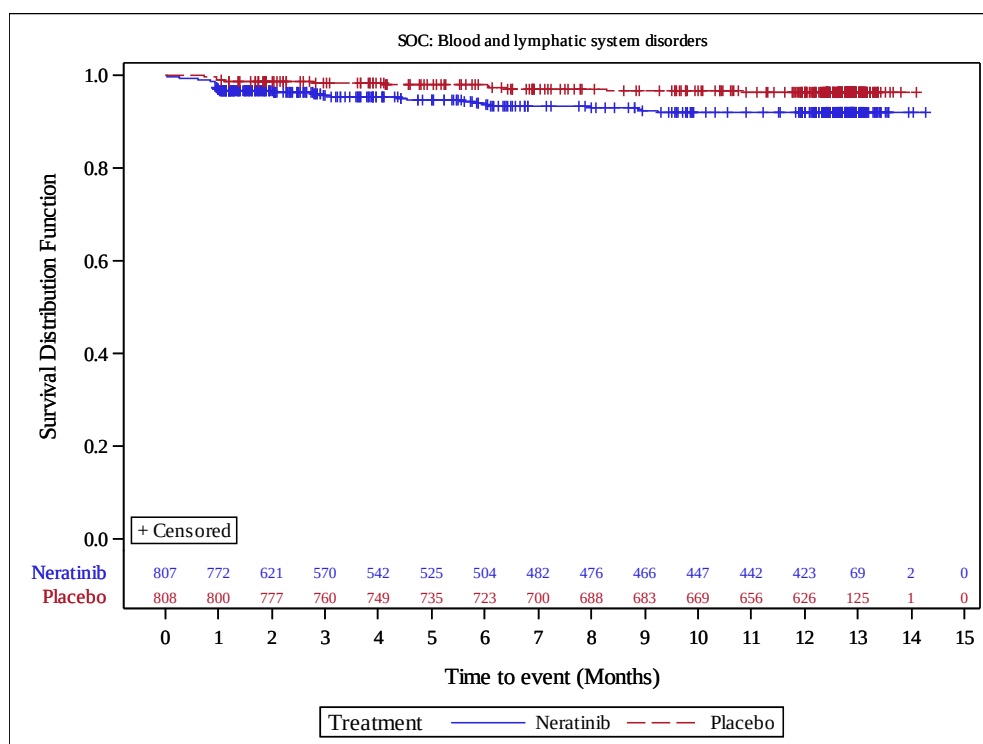


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

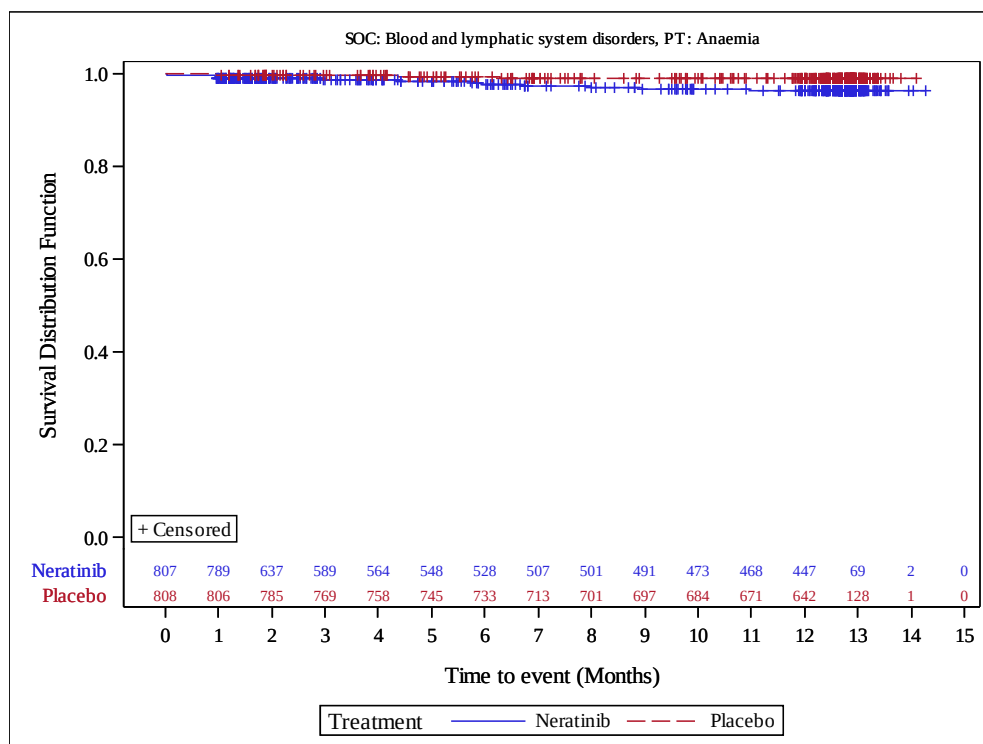


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Anämie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

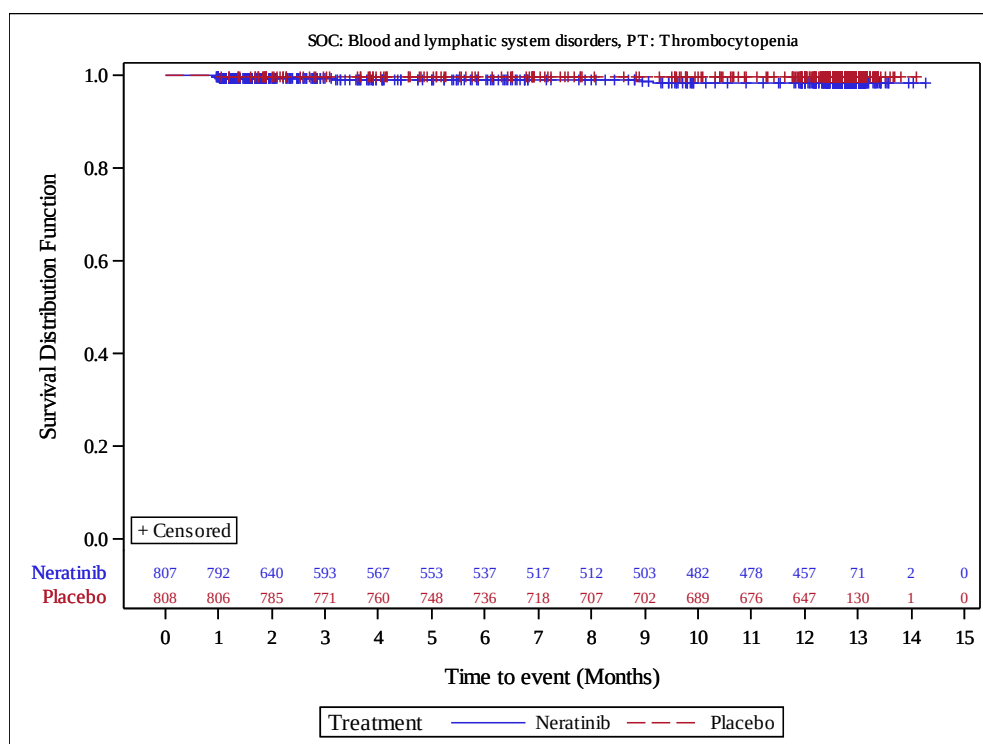


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Thrombozytopenie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

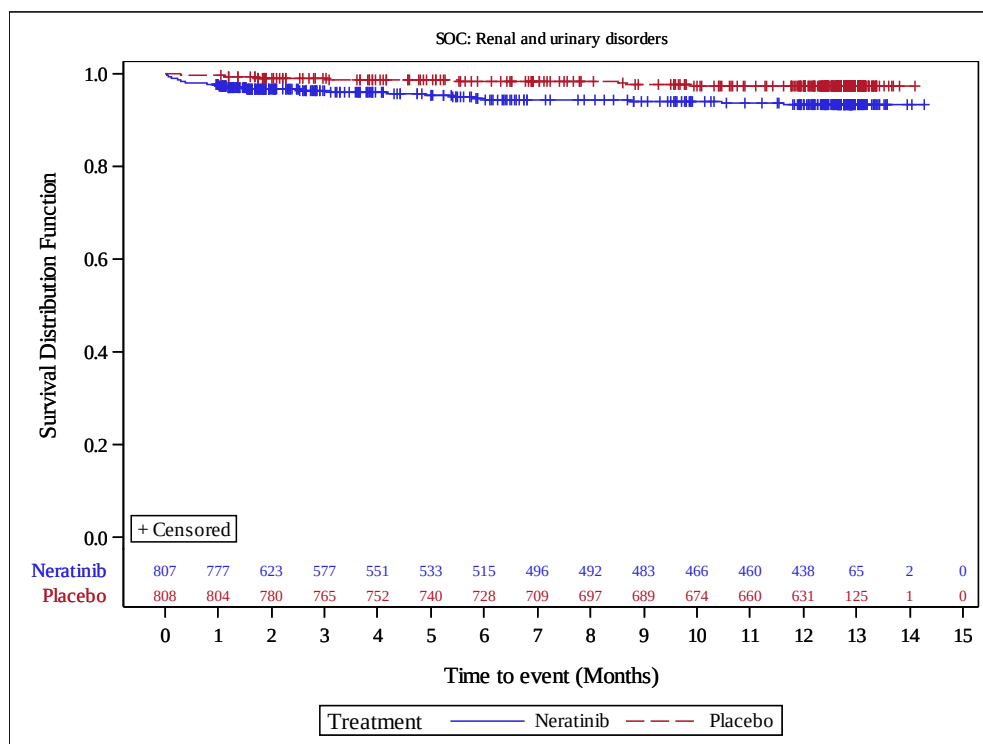


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

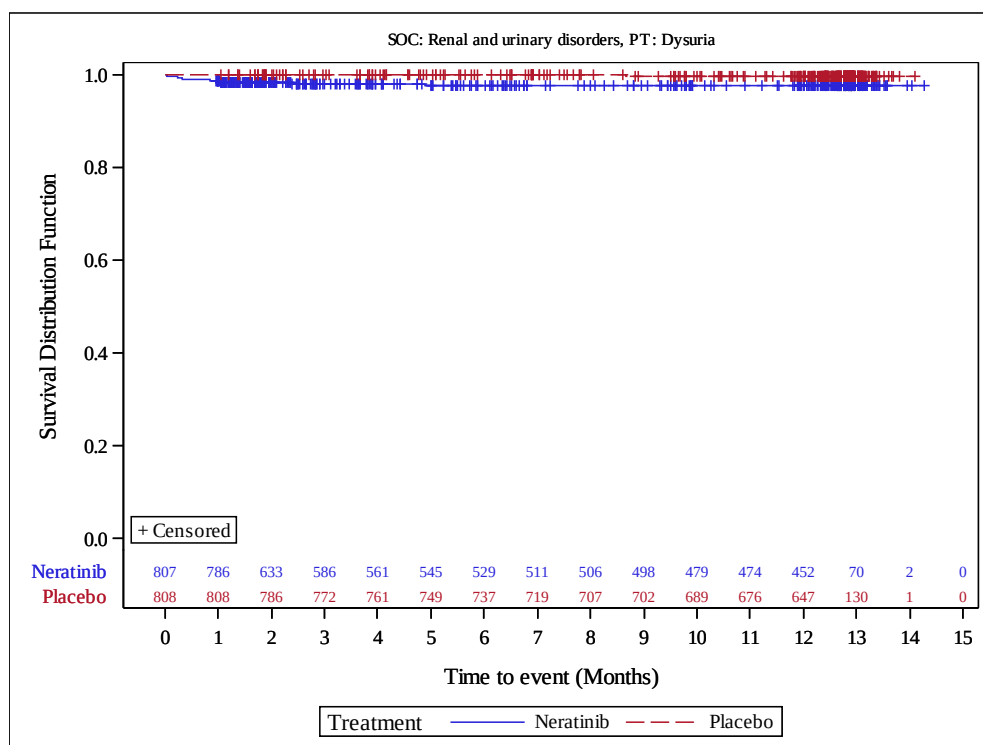


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Dysurie aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                      |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                            |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 18/807<br>(2,2) | NE<br>[NE; NE]              | 4/808<br>(0,5)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>5,17 [1,93; 17,92]; 0,0009</b><br>4,51 [1,53; 13,25]; 0,0063<br>4,59 [1,55; 13,61]; 0,0061<br>0,02 [0,01; 0,03]; 0,0026 |
| PT Diarrhoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12/807<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 0/808<br>(0,0)  | NE<br>[NE; NE]              | NE [NE; NE]; NE<br>25,03 [1,48; 422,05]; 0,0255<br>25,41 [1,50; 429,87]; 0,0250<br>0,01 [0,01; 0,02]; 0,0005               |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                            |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 11/807<br>(1,4) | NE<br>[NE; NE]              | 11/808<br>(1,4) | NE<br>[NE; NE]              | 1,29 [0,55; 3,02]; 0,5472<br>1,00 [0,44; 2,30]; 0,9977<br>1,00 [0,43; 2,32]; 0,9977<br>0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9977          |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (<math>p &lt; 0,05</math>) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                            |

Nachfolgend sind nur solche SOC und PT graphisch dargestellt, für welche auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede (siehe Tabelle 4-45) festgestellt wurde.

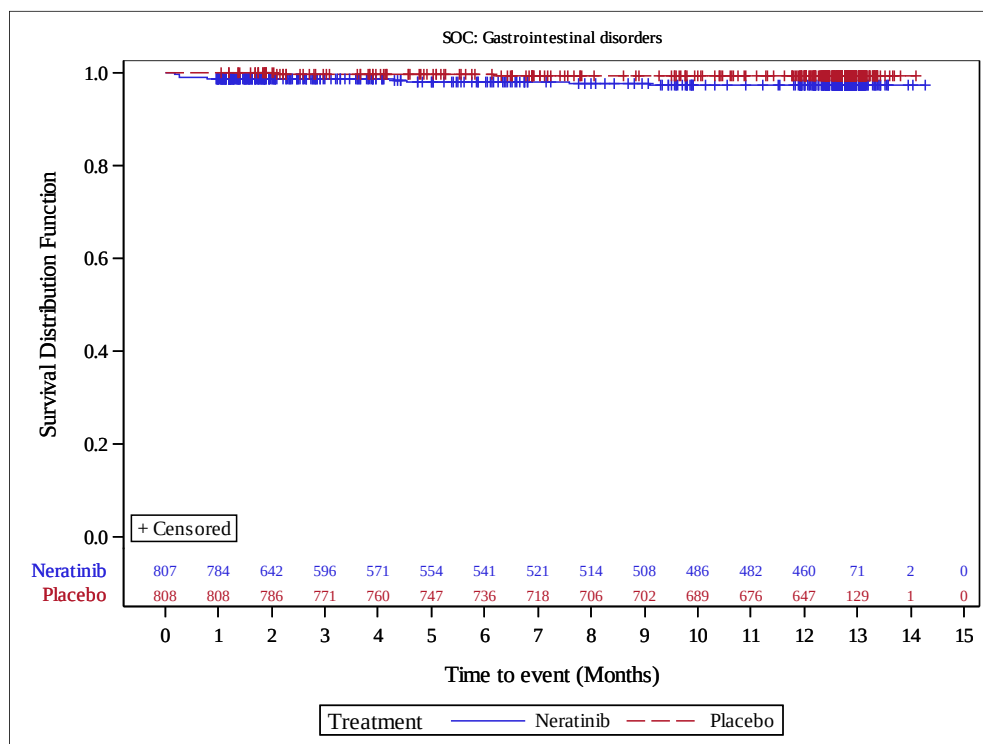


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                            | Neratinib         |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                                   |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> |                   |                             |                 |                             |                                                                                                                                         |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts        | 340/807<br>(42,1) | NE<br>[NE; NE]              | 24/808<br>(3,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>19,42 [13,13; 30,20]; &lt;0,0001</b><br>14,18 [9,49; 21,21]; <0,0001<br>23,78 [15,48; 36,54]; <0,0001<br>0,39 [0,36; 0,43]; <0,0001  |
| PT Diarrhoe                                        | 318/807<br>(39,4) | NE<br>[NE; NE]              | 13/808<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | <b>32,85 [19,68; 60,29]; &lt;0,0001</b><br>24,49 [14,19; 42,28]; <0,0001<br>39,77 [22,58; 70,04]; <0,0001<br>0,38 [0,34; 0,41]; <0,0001 |
| PT Erbrechen                                       | 26/807<br>(3,2)   | NE<br>[NE; NE]              | 5/808<br>(0,6)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>5,71 [2,39; 16,90]; &lt;0,0001</b><br>5,21 [2,01; 13,49]; 0,0007<br>5,35 [2,04; 13,99]; 0,0006<br>0,03 [0,01; 0,04]; 0,0001          |
| PT Abdominalschmerz                                | 15/807<br>(1,9)   | NE<br>[NE; NE]              | 1/808<br>(0,1)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>15,96 [3,23; 288,68]; 0,0003</b><br>15,02 [1,99; 113,43]; 0,0086<br>15,28 [2,01; 115,98]; 0,0084<br>0,02 [0,01; 0,03]; 0,0004        |

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

| ExteNET                                                                 | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                      |
| PT Übelkeit                                                             | 13/807<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | 2/808<br>(0,2)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>7,03 [1,94; 45,01]; 0,0028</b><br>6,51 [1,47; 28,75]; 0,0135<br>6,60 [1,48; 29,33]; 0,0132<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0042 |
| <b>SOC Untersuchungen</b>                                               |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                            |
| SOC Untersuchungen                                                      | 26/807<br>(3,2) | NE<br>[NE; NE]              | 11/808<br>(1,4) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,93 [1,48; 6,19]; 0,0018</b><br>2,37 [1,18; 4,76]; 0,0156<br>2,41 [1,18; 4,92]; 0,0153<br>0,02 [0,00; 0,03]; 0,0123    |
| PT Alanin-Amino-Transferase<br>erhöht                                   | 12/807<br>(1,5) | NE<br>[NE; NE]              | 2/808<br>(0,2)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>6,95 [1,89; 44,76]; 0,0032</b><br>6,01 [1,35; 26,76]; 0,0186<br>6,08 [1,36; 27,27]; 0,0183<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0071 |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                            |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und<br>Beschwerden am Verabreichungsort     | 25/807<br>(3,1) | NE<br>[NE; NE]              | 6/808<br>(0,7)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>4,89 [2,14; 13,18]; 0,0001</b><br>4,17 [1,72; 10,11]; 0,0016<br>4,27 [1,74; 10,47]; 0,0015<br>0,02 [0,01; 0,04]; 0,0005 |
| PT Fatigue                                                              | 15/807<br>(1,9) | NE<br>[NE; NE]              | 4/808<br>(0,5)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>4,41 [1,60; 15,50]; 0,0040</b><br>3,75 [1,25; 11,26]; 0,0183<br>3,81 [1,26; 11,52]; 0,0180<br>0,01 [0,00; 0,02]; 0,0109 |

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

| ExteNET                                                                       | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                   |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                                     |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                         |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems                                            | 24/807<br>(3,0) | NE<br>[NE; NE]              | 14/808<br>(1,7) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,03 [1,06; 4,04]; 0,0319</b><br>1,72 [0,89; 3,29]; 0,1043<br>1,74 [0,89; 3,39]; 0,1039<br>0,01 [0,00; 0,03]; 0,0996 |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                         |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                     | 22/807<br>(2,7) | NE<br>[NE; NE]              | 13/808<br>(1,6) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,04 [1,04; 4,17]; 0,0375</b><br>1,69 [0,86; 3,34]; 0,1278<br>1,71 [0,86; 3,43]; 0,1274<br>0,01 [0,00; 0,03]; 0,1229 |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                         |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                   | 14/807<br>(1,7) | NE<br>[NE; NE]              | 14/808<br>(1,7) | NE<br>[NE; NE]              | 1,23 [0,58; 2,60]; 0,5859<br>1,00 [0,48; 2,09]; 0,9974<br>1,00 [0,47; 2,11]; 0,9974<br>0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9974       |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                 |                             |                 |                             |                                                                                                                         |
| SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen        | 4/807<br>(0,5)  | NE<br>[NE; NE]              | 10/808<br>(1,2) | NE<br>[NE; NE]              | 0,50 [0,14; 1,50]; 0,2323<br>0,40 [0,13; 1,27]; 0,1206<br>0,40 [0,12; 1,27]; 0,1202<br>-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1074      |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Neratinib      |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N (%)        | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup><br>RR [95%-KI]; p-Wert<br>OR [95%-KI]; p-Wert<br>RD [95%-KI]; p-Wert                      |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                             |                 |                             |                                                                                                                            |
| SOC Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2/807<br>(0,2) | NE<br>[NE; NE]              | 14/808<br>(1,7) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,18 [0,03; 0,66]; 0,0123</b><br>0,14 [0,03; 0,63]; 0,0099<br>0,14 [0,03; 0,62]; 0,0097<br>-0,01 [-0,02; -0,01]; 0,0025 |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse |                |                             |                 |                             |                                                                                                                            |

Nachfolgend sind nur solche SOC und PT graphisch dargestellt, für welche auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (siehe Tabelle 4-46) festgestellt wurde.

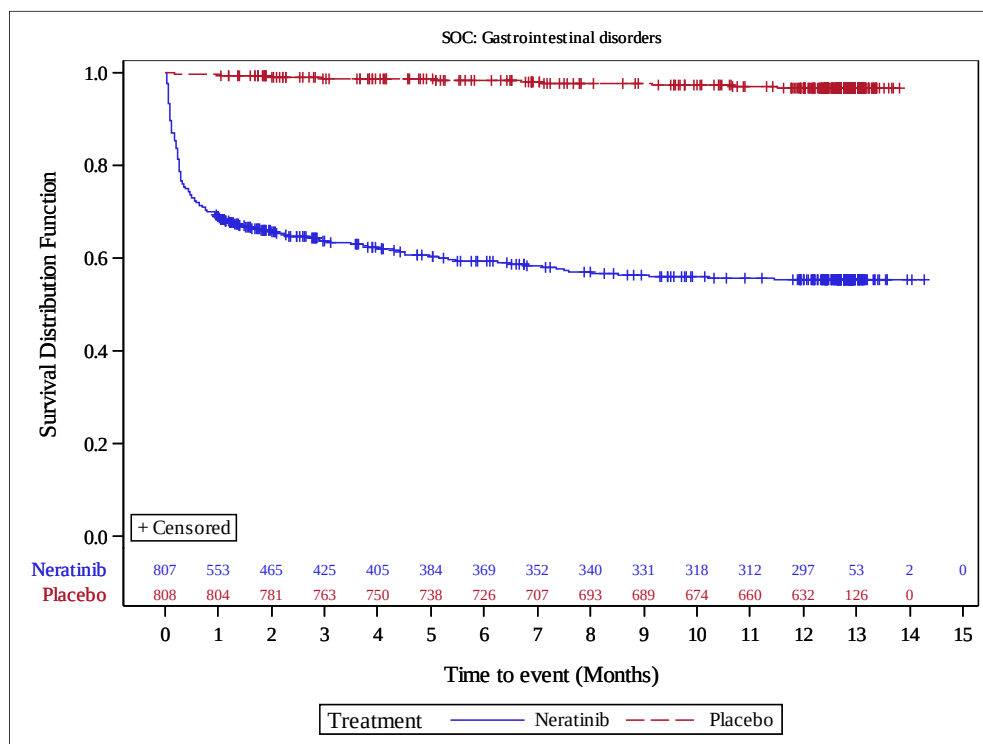


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

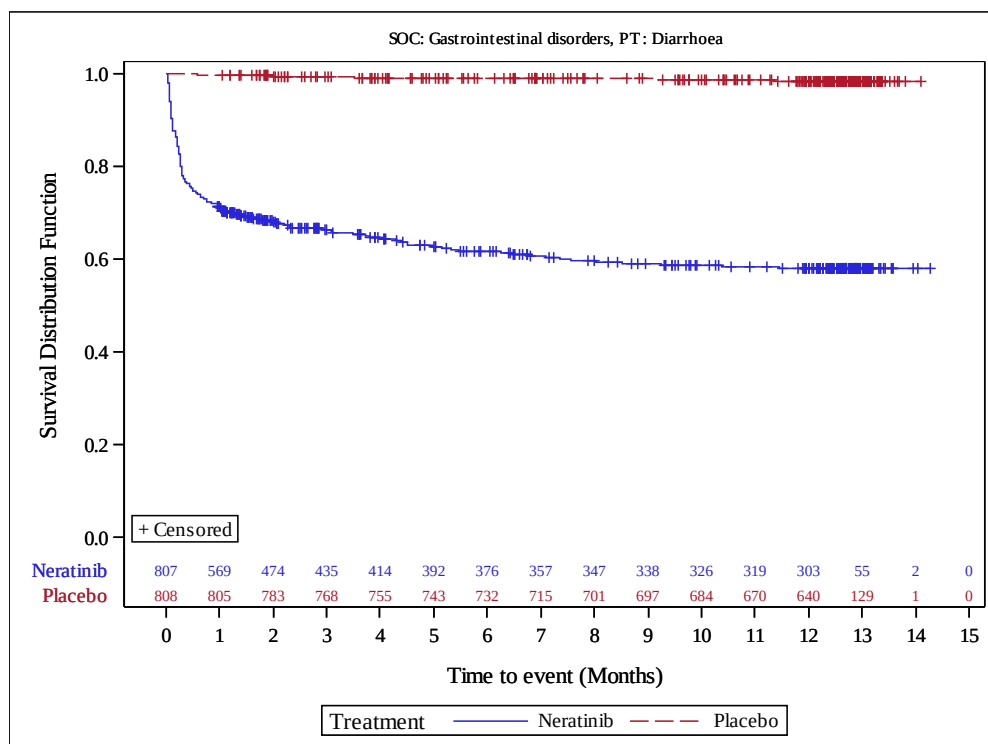


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

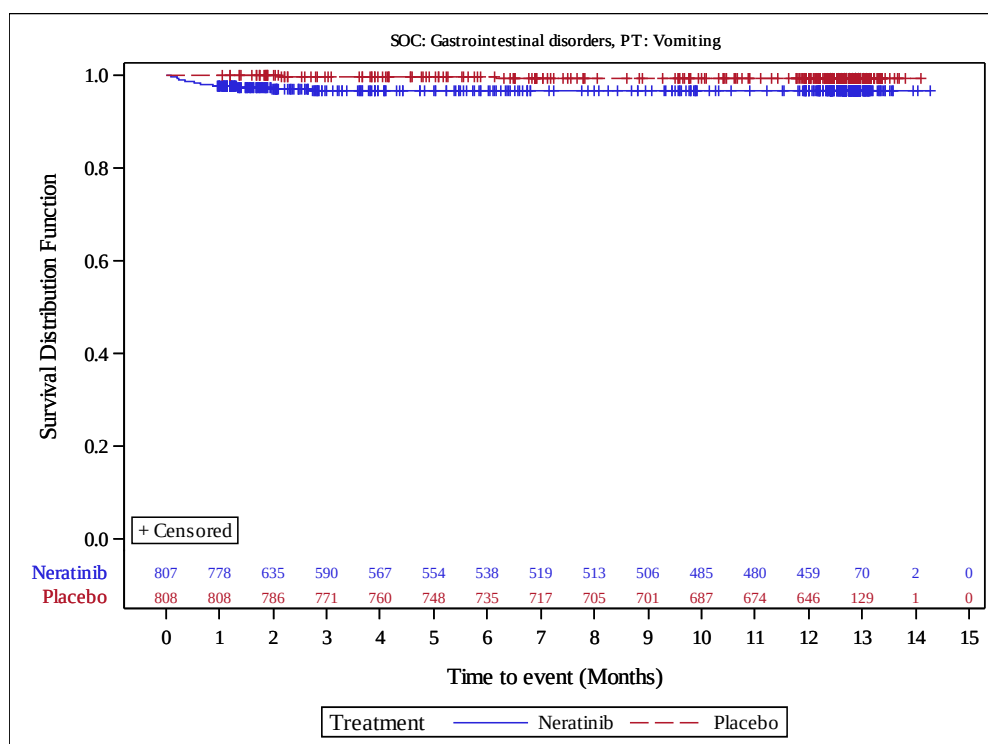


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Erbrechen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



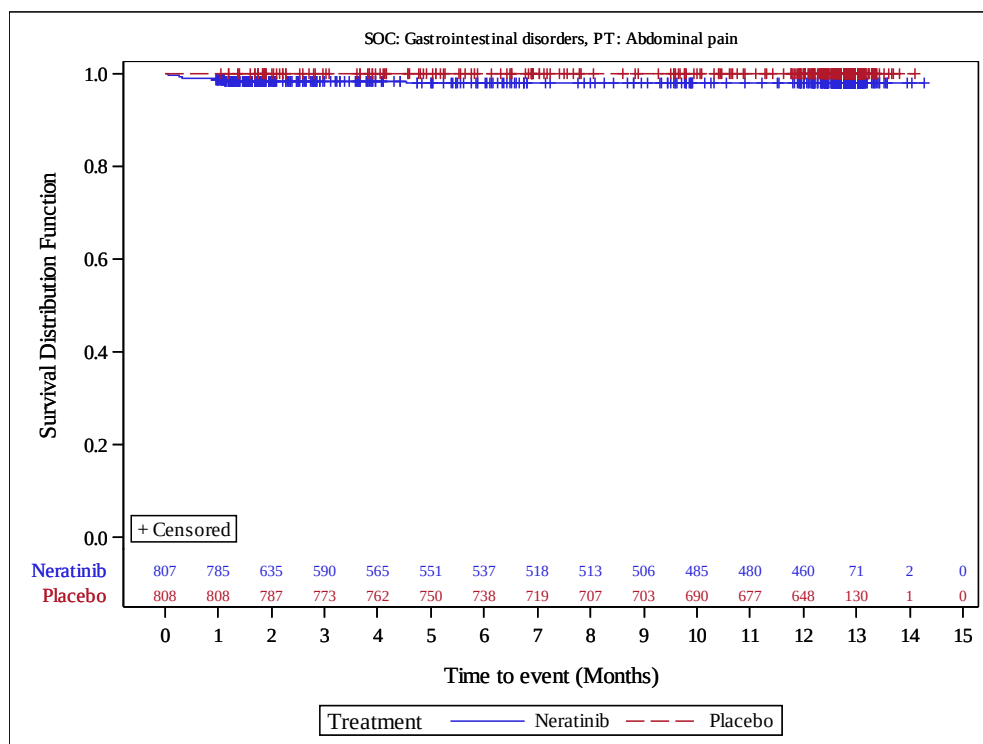


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

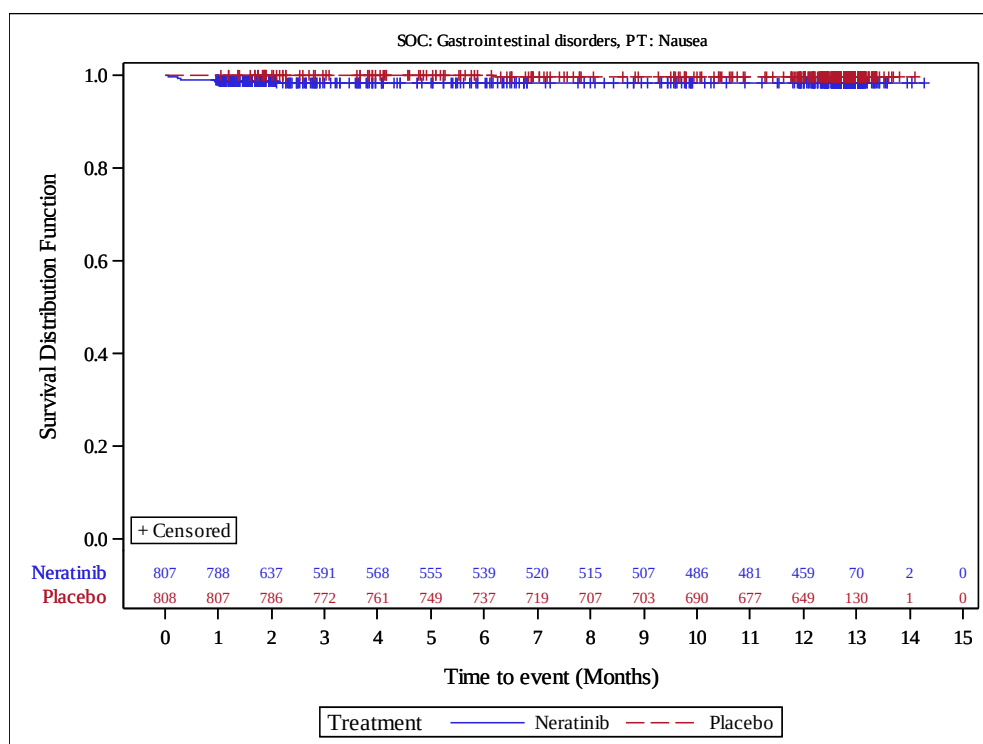


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Übelkeit aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

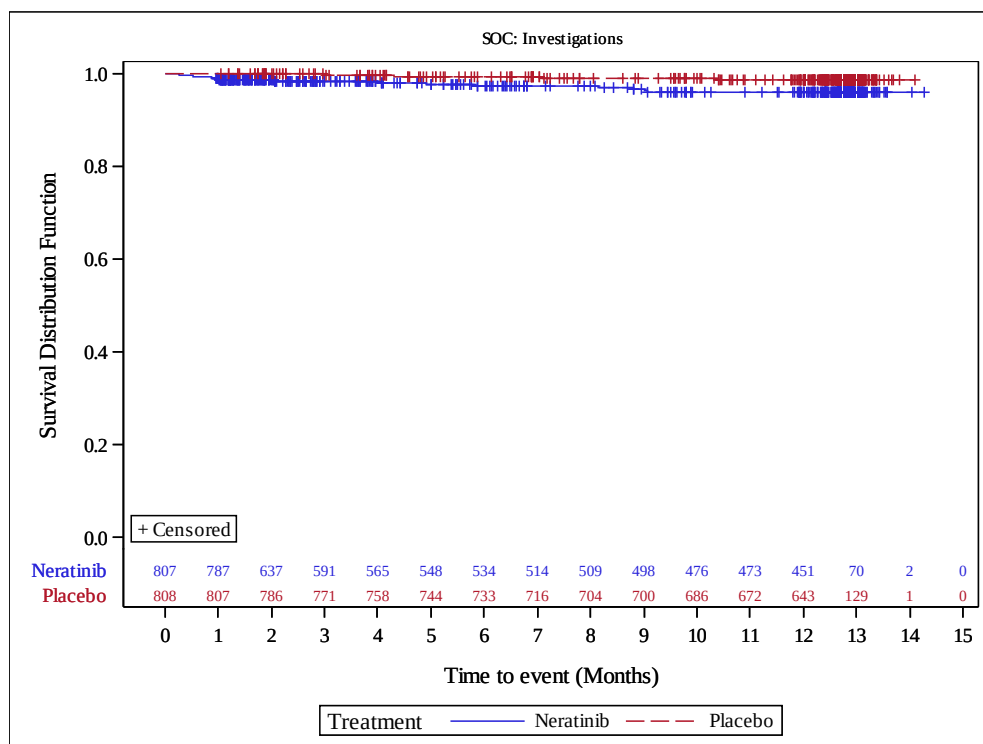


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

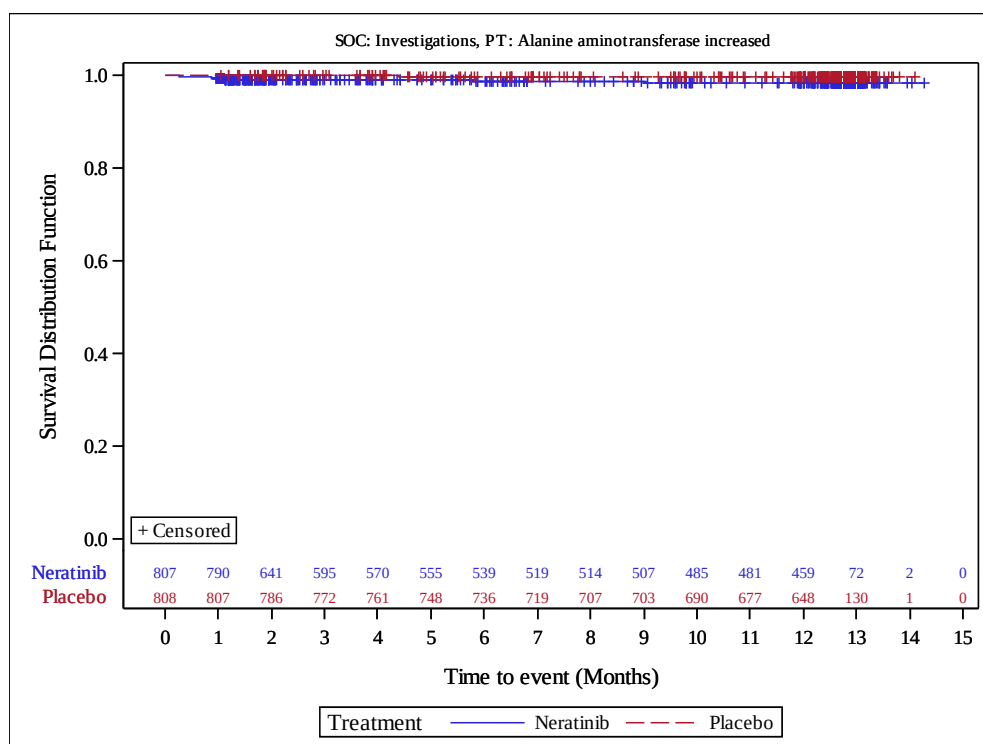


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

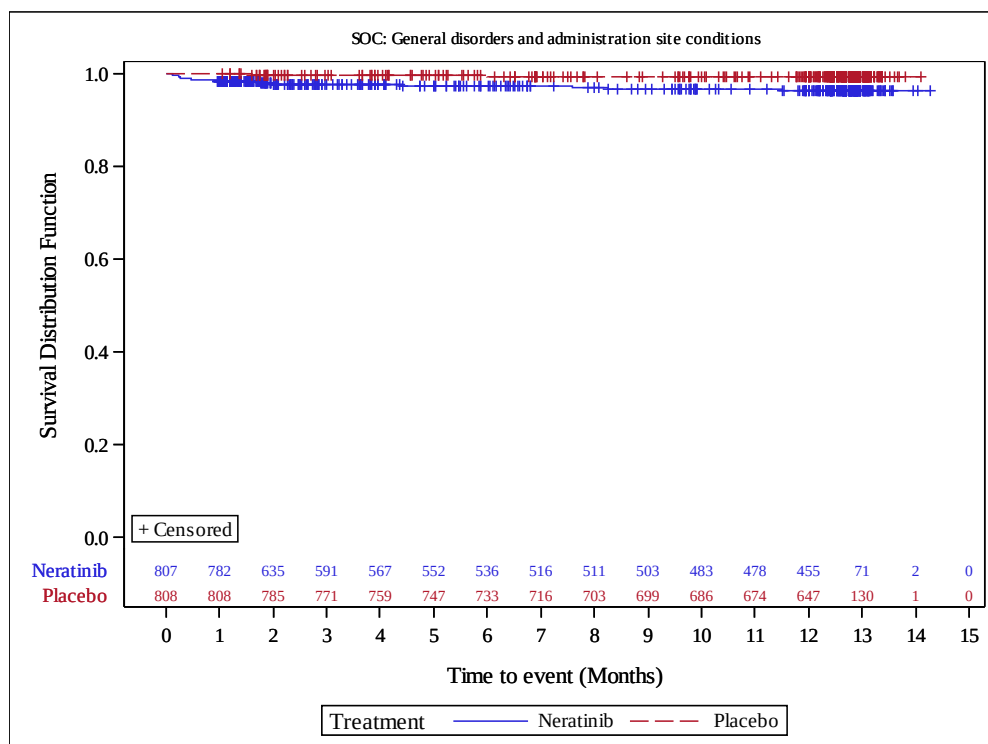


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

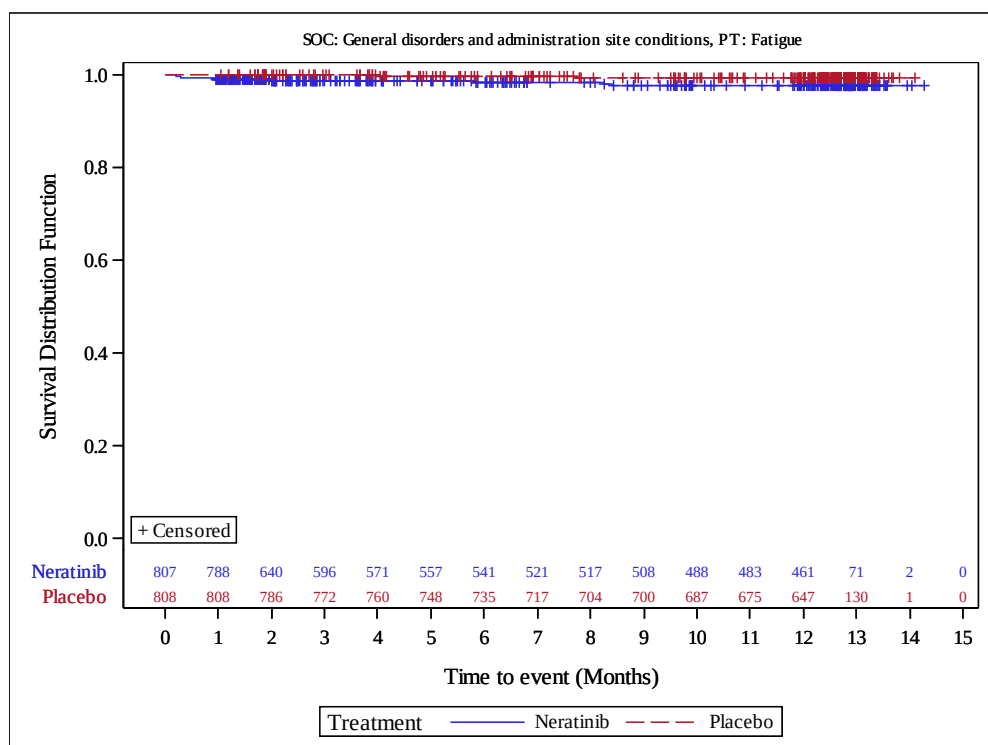


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Fatigue aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

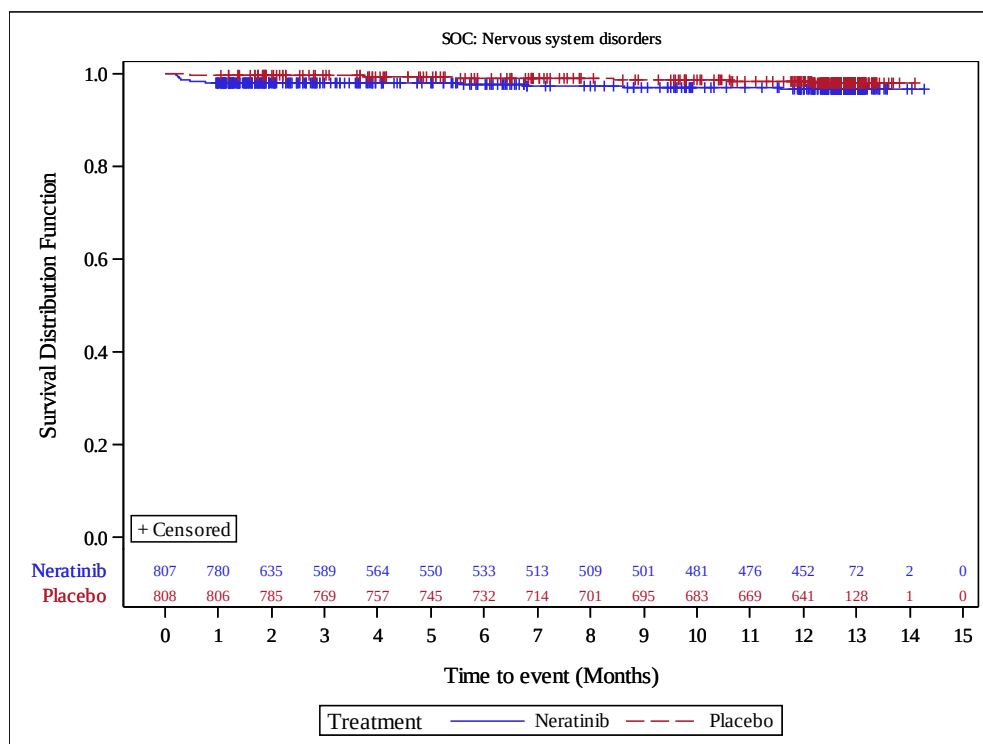


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

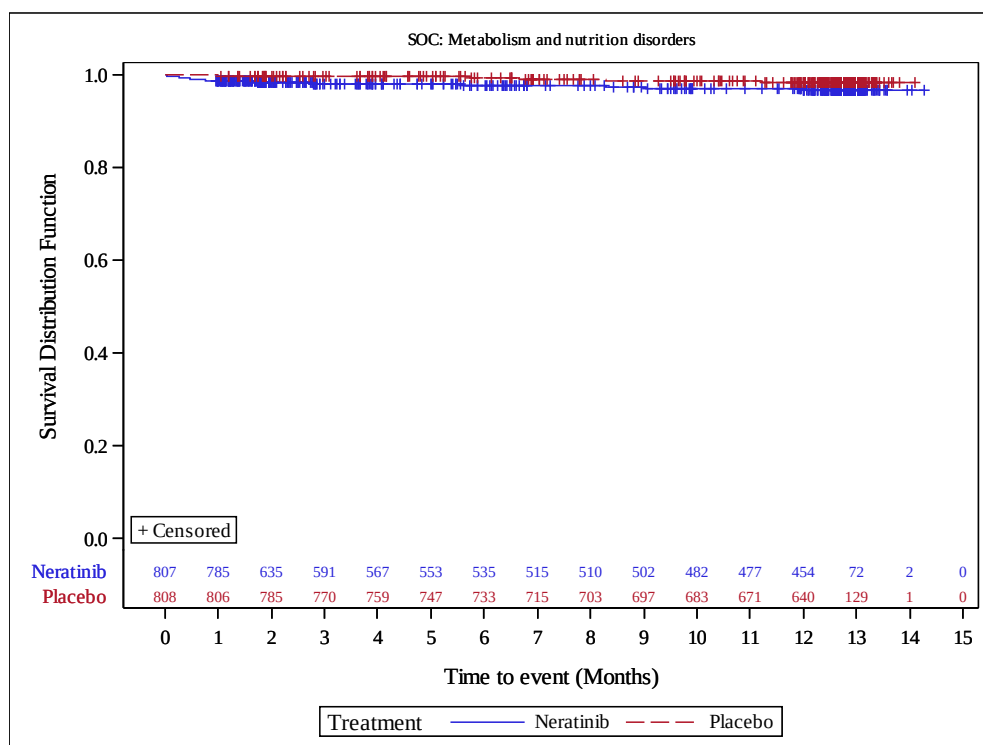


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

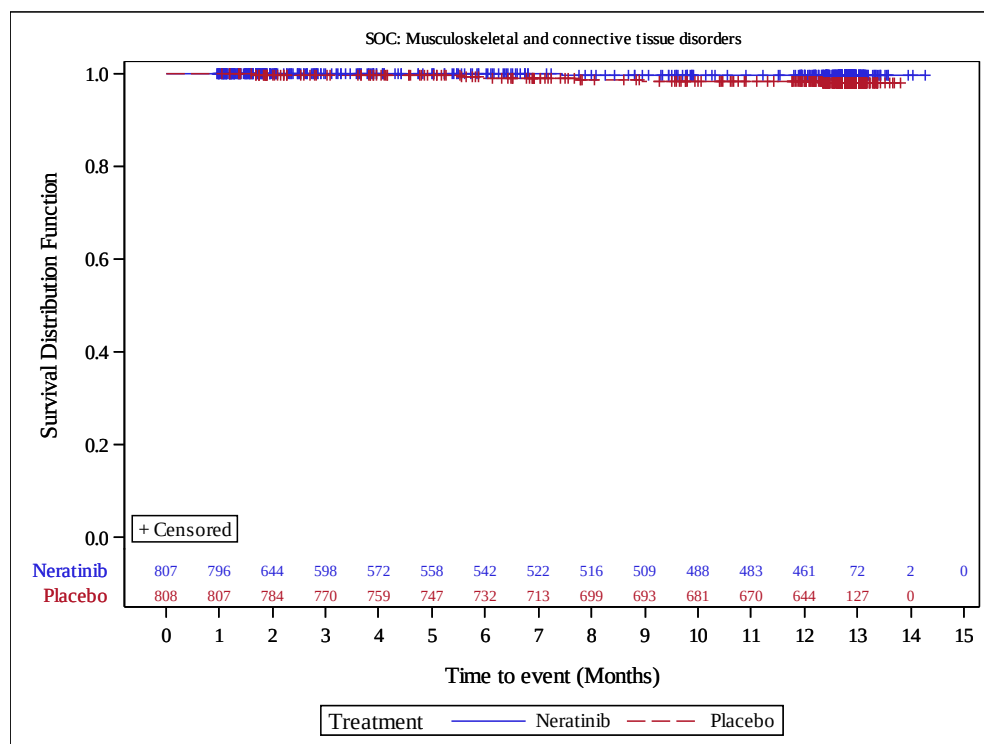


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

## Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

### Jegliche unerwünschte Ereignisse

Bis zum primären Datenschnitt (07.07.2014) trat bei 97,8% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 87,1% der Patientinnen im Placebo-Arm mindestens ein UE auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 2,82 [2,52; 3,15];  $p < 0,0001$ ). Auch auf Basis der Inzidenzanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib (RR [95%-KI]: 1,12 [1,09; 1,15];  $p < 0,0001$ ).

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Mindestens ein SUE trat bei 6,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 5,8% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 1,49 [1,01; 2,21];  $p = 0,0411$ ), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,19 [0,82; 1,74];  $p = 0,3568$ ).

### Schwere unerwünschte Ereignisse

Bei 49,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 13,0% der Patientinnen im Placebo-Arm trat mindestens ein schweres UE auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 5,57 [4,50; 6,94];  $p < 0,0001$ ) als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 3,79 [3,13; 4,59];

$p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

### ***Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse***

Im Neratinib-Arm trat bei 27,4% der Patientinnen und im Placebo-Arm bei 4,6% der Patientinnen mindestens ein zum Therapieabbruch führendes UE auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, welcher zuungunsten von Neratinib ausfällt (HR [95%-KI]: 7,15 [5,12; 10,29];  $p < 0,0001$ ). Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib zeigt sich auch in der Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 5,98 [4,28; 8,35];  $p < 0,0001$ ).

### **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

#### ***Gastrointestinale Ereignisse***

Bei 94,7% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 37,3% der Patientinnen im Placebo-Arm traten gastrointestinale Ereignisse auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 7,55 [6,53; 8,74];  $p < 0,0001$ ) als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,54 [2,32; 2,78];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

#### ***Dermatologische Ereignisse***

Dermatologische Ereignisse traten bei 34,0% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 21,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, welcher zuungunsten von Neratinib ausfällt (HR [95%-KI]: 2,07 [1,72; 2,52];  $p < 0,0001$ ). Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib zeigt sich auch in der Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 1,59 [1,35; 1,87];  $p < 0,0001$ ).

#### ***Hepatologische Ereignisse***

Im Neratinib-Arm traten bei 12,0% der Patientinnen und im Placebo-Arm bei 5,9% der Patientinnen hepatologische Ereignisse auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, welcher zuungunsten von Neratinib ausfällt (HR [95%-KI]: 2,46 [1,75; 3,51];  $p < 0,0001$ ). Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib zeigt sich auch in der Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,02 [1,45; 2,82];  $p < 0,0001$ ).

#### ***Kardiologische Ereignisse***

Bei 10,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 13,5% der Patientinnen im Placebo-Arm traten kardiologische Ereignisse auf. Weder die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,93 [0,70; 1,24];  $p = 0,6130$ ) noch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58; 0,99];  $p = 0,0392$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

***Hämatologische Ereignisse***

Hämatologische Ereignisse traten bei 6,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 3,0% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, welcher zuungunsten von Neratinib ausfällt (HR [95%-KI]: 2,67 [1,66; 4,40];  $p < 0,0001$ ). Dieser statistisch signifikante Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib zeigt sich auch in der Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,21 [1,38; 3,55];  $p = 0,0010$ ).

***Torsade de Pointes/QT-Verlängerung***

Torsade de Pointes/QT-Verlängerung trat bei 5,5% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 7,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Weder die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,85 [0,58; 1,26];  $p = 0,4273$ ), noch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,73 [0,50; 1,07];  $p = 0,1079$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

***Nephrologische Ereignisse***

Nephrologische Ereignisse traten bei 2,1% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 4,14 [1,64; 12,62];  $p = 0,0025$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 3,40 [1,26; 9,18];  $p = 0,0155$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

***Pulmonale Ereignisse***

Pulmonale Ereignisse traten bei 0,4% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,1% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Weder die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 4,08 [0,52; 82,54];  $p = 0,1863$ ), noch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 3,00 [0,31; 28,82];  $p = 0,3404$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

**Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*****SOC und PT für unerwünschte Ereignisse***

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertungen der SOC und PT für UE, die bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, zusammenfassend beschrieben, sofern die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt.

***SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts trat bei 94,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 54,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 4,40 [3,87; 5,00];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 1,74 [1,63; 1,85];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Dyspepsie, Flatulenz, Bauch aufgetrieben, Stomatitis, Mundtrockenheit, Hämorrhoiden und Blutstuhl:

- Mindestens ein UE mit dem PT Diarrhoe trat bei 94,4% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 35,3% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 7,84 [6,76; 9,10];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,68 [2,43; 2,94];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Übelkeit trat bei 43,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 21,2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,58 [2,15; 3,11];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,07 [1,78; 2,42];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Erbrechen trat bei 26,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 7,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 4,48 [3,39; 6,02];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 3,59 [2,74; 4,70];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Abdominalschmerz trat bei 23,8% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 9,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,99 [2,30; 3,92];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,50 [1,95; 3,19];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Schmerzen Oberbauch trat bei 15,1% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 6,3% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,86 [2,08; 4,01];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,40 [1,75; 3,27];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Dyspepsie trat bei 9,4% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 4,3% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,48 [1,67; 3,75];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,17 [1,47; 3,21];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Flatulenz trat bei 5,5% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 3,0% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 1,98 [1,21; 3,31];  $p = 0,0061$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 1,84 [1,13; 2,99];  $p = 0,0147$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.



- Mindestens ein UE mit dem PT Bauch aufgetrieben trat bei 5,3% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 3,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 1,63 [1,03; 2,63]; p=0,0381), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,44 [0,91; 2,26]; p=0,1204).
- Mindestens ein UE mit dem PT Stomatitis trat bei 4,5% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 2,0% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,63 [1,48; 4,87]; p=0,0009), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,25 [1,26; 4,03]; p=0,0061) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Mundtrockenheit aufgetrieben trat bei 3,0% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 2,01 [1,04; 4,07]; p=0,0389), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,85 [0,95; 3,60]; p=0,0714).
- Mindestens ein UE mit dem PT Hämorrhoiden trat bei 1,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 5,01 [1,61; 21,90]; p=0,0052), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 4,34 [1,24; 15,17]; p=0,0216) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Blutstuhl trat bei 1,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 4,23 [1,29; 18,89]; p=0,0171), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 3,34 [0,92; 12,08]; p=0,0663).

#### *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Mindestens ein UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort trat bei 45,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 39,0% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 1,43 [1,23; 1,66]; p<0,0001), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 1,16 [1,03; 1,30]; p=0,0113) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Fatigue, Schleimhautentzündung und Unwohlsein:

- Mindestens ein UE mit dem PT Fatigue trat bei 28,1% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 20,0% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 1,69 [1,38; 2,07]; p<0,0001), als auch die Inzidenzanalyse

(RR [95%-KI]: 1,40 [1,18; 1,67];  $p=0,0002$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

- Mindestens ein UE mit dem PT Schleimhautentzündung trat bei 3,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 5,61 [2,49; 14,98];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 4,84 [2,02; 11,59];  $p=0,0004$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Unwohlsein trat bei 1,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 3,31 [1,28; 10,19];  $p=0,0142$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 3,00 [1,10; 8,23];  $p=0,0324$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

#### *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes trat bei 34,0% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 21,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,07 [1,72; 2,52];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 1,59 [1,35; 1,87];  $p<0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Hautausschlag, trockene Haut, Nagelerkrankung, Hautfissuren, Dermatitis akneiform, Onychoklasie.

- Mindestens ein UE mit dem PT Hautausschlag trat bei 14,3% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 6,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,66 [1,93; 3,71];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,17 [1,59; 2,96];  $p<0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT trockene Haut trat bei 4,8% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 2,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,55 [1,49; 4,52];  $p=0,0005$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,06 [1,20; 3,53];  $p=0,0089$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Nagelerkrankung trat bei 3,0% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,50 [1,27; 5,18];  $p=0,0074$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,00 [1,01; 3,98];  $p=0,0473$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Hautfissuren trat bei 2,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereignis-

niszeitanalyse (HR [95%-KI]: 11,18 [3,22; 70,33];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 9,01 [2,10; 38,71];  $p = 0,0031$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

- Mindestens ein UE mit dem PT Dermatitis akneiform trat bei 1,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 4,23 [1,53; 14,87];  $p = 0,0054$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 3,75 [1,25; 11,26];  $p = 0,0183$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Onychoklasie trat bei 1,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 9,54 [2,69; 60,55];  $p = 0,0002$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 7,51 [1,72; 32,73];  $p = 0,0073$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

#### *SOC Erkrankungen des Nervensystems*

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems trat bei 33,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 30,8% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 1,28 [1,07; 1,52];  $p = 0,0054$ ), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,09 [0,95; 1,26];  $p = 0,2349$ ).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalyse zeigt sich für den PT Geschmacksstörung:

- Mindestens ein UE mit dem PT Geschmacksstörung trat bei 3,1% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,9% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 1,90 [1,01; 3,70];  $p = 0,0453$ ), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,67 [0,89; 3,14];  $p = 0,1126$ ).

#### *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Mindestens ein UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen trat bei 33,3% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 27,0% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 1,63 [1,37; 1,96];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 1,24 [1,06; 1,43];  $p = 0,0056$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Harnwegsinfektion, Paronychie, Zystitis und Zellulitis:

- Mindestens ein UE mit dem PT Harnwegsinfektion trat bei 4,3% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 2,1% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,57 [1,46; 4,69];  $p=0,0010$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,06 [1,16; 3,65];  $p=0,0131$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Paronychie trat bei 2,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,1% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 26,86 [5,62; 481,38];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 21,03 [2,84; 155,94];  $p=0,0029$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Zystitis trat bei 2,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 2,15 [1,07; 4,52];  $p=0,0305$ ), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,75 [0,87; 3,54];  $p=0,1176$ ).
- Mindestens ein UE mit dem PT Zellulitis trat bei 2,0% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,9% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 2,90 [1,24; 7,55];  $p=0,0141$ ), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 2,29 [0,95; 5,53];  $p=0,0660$ ).

#### *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, jedoch zeigen sich statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen für die PT Muskelspasmen und Arthralgie:

- Mindestens ein UE mit dem PT Muskelspasmen trat bei 12,1% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 3,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 4,52 [3,01; 7,01];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 3,50 [2,33; 5,27];  $p<0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Arthralgie trat bei 6,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 13,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,61 [0,44; 0,84];  $p=0,0028$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,52 [0,38; 0,71];  $p<0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib.

#### *SOC Untersuchungen*

Mindestens ein UE aus der SOC Untersuchungen trat bei 22,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 19,9% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen

statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 1,41 [1,14; 1,75];  $p=0,0014$ ), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,11 [0,92; 1,35];  $p=0,2668$ ).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Alanin-Amino-Transferase erhöht, Aspartat-Amino-Transferase erhöht, Gewicht erniedrigt, alkalische Phosphatase im Blut erhöht und Gewicht erhöht.

- Mindestens ein UE mit dem PT Alanin-Amino-Transferase erhöht trat bei 8,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 3,1% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 3,29 [2,11; 5,30];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,76 [1,77; 4,32];  $p<0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Aspartat-Amino-Transferase erhöht trat bei 7,8% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 2,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 3,47 [2,17; 5,77];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,87 [1,78; 4,61];  $p<0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Gewicht erniedrigt trat bei 3,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 8,00 [3,12; 27,16];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 6,51 [2,28; 18,56];  $p=0,0005$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT alkalische Phosphatase im Blut erhöht trat bei 1,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,9% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 2,50 [1,05; 6,56];  $p=0,0386$ ), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 2,15 [0,88; 5,23];  $p=0,0934$ ).
- Mindestens ein UE mit dem PT Gewicht erhöht trat bei 0,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,20 [0,03; 0,73];  $p=0,0191$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,68];  $p=0,0136$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib.

#### *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Mindestens ein UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen trat bei 19,7% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 9,9% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,43 [1,86; 3,19];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 1,99 [1,55; 2,56];  $p<0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Appetit vermindert und Dehydratation.

- Mindestens ein UE mit dem PT Appetit vermindert trat bei 12,1% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 2,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 5,54 [3,50; 9,23];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 4,91 [3,06; 7,86];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Dehydratation trat bei 3,5% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 15,03 [4,52; 93,12];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 14,02 [3,35; 58,65];  $p = 0,0003$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

#### *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat bei 17,3% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 16,0% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 1,34 [1,05; 1,70];  $p = 0,0173$ ), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,09 [0,87; 1,35];  $p = 0,4560$ ).

Für den PT Nasenschleimhaut trocken konnte keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt werden, da im Placebo-Arm kein UE auftrat, das diesem PT zuzuordnen war. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalyse zeigt sich für den PT Epistaxis:

- Mindestens ein UE mit dem PT Epistaxis trat bei 4,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 3,35 [1,78; 6,76];  $p = 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,84 [1,48; 5,44];  $p = 0,0017$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

#### *SOC Psychiatrische Erkrankungen*

Mindestens ein UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen trat bei 8,3% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 14,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,67 [0,49; 0,90];  $p = 0,0077$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,77];  $p = 0,0002$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für keinen dieser SOC untergeordneten PT.

### *SOC Gefäßerkrankungen*

Mindestens ein UE aus der SOC Gefäßerkrankungen trat bei 7,7% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 14,1% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,63 [0,46; 0,86];  $p=0,0032$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,54 [0,41; 0,73];  $p<0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Hitzewallung und Lymphödem:

- Mindestens ein UE mit dem PT Hitzewallung trat bei 2,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 7,9% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,38 [0,23; 0,62];  $p<0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,33 [0,20; 0,53];  $p<0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Lymphödem trat bei 0,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 2,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,41 [0,16; 0,93];  $p=0,0370$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,33 [0,14; 0,78];  $p=0,0114$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib.

### *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems trat bei 6,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 3,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,30 [1,47; 3,69];  $p=0,0002$ ) als auch Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 1,90 [1,21; 2,96];  $p=0,0051$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Anämie und Thrombozytopenie:

- Mindestens ein UE mit dem PT Anämie trat bei 2,7% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,9% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 3,93 [1,76; 9,94];  $p=0,0007$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 3,15 [1,35; 7,32];  $p=0,0078$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein UE mit dem PT Thrombozytopenie trat bei 1,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 3,87 [1,18; 17,29];  $p=0,0272$ ), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 3,34 [0,92; 12,08];  $p=0,0663$ ).

### *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege trat bei 5,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 2,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,58 [1,55; 4,42]; p=0,0002), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,15 [1,29; 3,57]; p=0,0033) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalyse zeigt sich für den PT Dysurie:

- Mindestens ein UE mit dem PT Dysurie trat bei 2,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 10,01 [2,89; 63,01]; p=0,0001) als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 9,01 [2,10; 38,71]; p=0,0031) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

### ***SOC und PT für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertungen der SOC und PT für SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, zusammenfassend beschrieben, sofern die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt.

### *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Mindestens ein SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts trat bei 2,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 5,17 [1,93; 17,92]; p=0,0009), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 4,51 [1,53; 13,25]; p=0,0063) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für keinen dieser SOC untergeordneten PT. Eine Ereigniszeitanalyse konnte für den PT Diarrhoe nicht durchgeführt werden, da im Placebo-Arm kein SUE auftrat, das diesem PT zuzuordnen war.

### ***SOC und PT für schwere unerwünschte Ereignisse***

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertungen der SOC und PT für schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, zusammenfassend beschrieben, sofern die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt.



### *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts trat bei 42,1% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 3,0% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 19,42 [13,13; 30,20];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 14,18 [9,49; 21,21];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zeigen sich für die PT Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz und Übelkeit:

- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Diarrhoe trat bei 39,4% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 32,85 [19,68; 60,29];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 24,49 [14,19; 42,28];  $p < 0,0001$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Erbrechen trat bei 3,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 5,71 [2,39; 16,90];  $p < 0,0001$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 5,21 [2,01; 13,49];  $p = 0,0007$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Abdominalschmerz trat bei 1,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,1% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 15,96 [3,23; 288,68];  $p = 0,0003$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 15,02 [1,99; 113,43];  $p = 0,0086$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.
- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Übelkeit trat bei 1,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 7,03 [1,94; 45,01];  $p = 0,0028$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 6,51 [1,47; 28,75];  $p = 0,0135$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

### *SOC Untersuchungen*

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Untersuchungen trat bei 3,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,4% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 2,93 [1,48; 6,19];  $p = 0,0018$ ), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 2,37 [1,18; 4,76];  $p = 0,0156$ ) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalyse zeigt sich für den PT Alanin-Amino-Transferase erhöht:

- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Alanin-Amino-Transferase erhöht trat bei 1,5% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,2% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 6,95 [1,89; 44,76]; p=0,0032), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 6,01 [1,35; 26,76]; p=0,0186) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

#### *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort trat bei 3,1% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 4,89 [2,14; 13,18]; p=0,0001), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 4,17 [1,72; 10,11]; p=0,0016) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen auf Basis der Ereigniszeitanalyse zeigt sich für den PT Fatigue:

- Mindestens ein schweres UE mit dem PT Fatigue trat bei 1,9% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 0,5% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 4,41 [1,60; 15,50]; p=0,0040), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 3,75 [1,25; 11,26]; p=0,0183) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

#### *SOC Erkrankung des Nervensystems*

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems trat bei 3,0% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 2,03 [1,06; 4,04]; p=0,0319), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,72 [0,89; 3,29]; p=0,1043).

Keiner der dieser SOC untergeordneten PT trat ausreichend häufig auf, um bei der Analyse berücksichtigt zu werden.

#### *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen trat bei 2,7% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,6% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 2,04 [1,04; 4,17]; p=0,0375), wohingegen mittels der Inzidenzanalyse keine statistische Signifikanz gezeigt werden kann (RR [95%-KI]: 1,69 [0,86; 3,34]; p=0,1278).

Keiner der dieser SOC untergeordneten PT trat ausreichend häufig auf, um bei der Analyse berücksichtigt zu werden.

*SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

Mindestens ein schweres UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen trat bei 0,2% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 1,7% der Patientinnen im Placebo-Arm auf. Sowohl die Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,18 [0,03; 0,66]; p=0,0123), als auch die Inzidenzanalyse (RR [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,63]; p=0,0099) zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib.

Keiner der dieser SOC untergeordneten PTs trat ausreichend häufig auf, um bei der Analyse berücksichtigt zu werden.

*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.*

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktions-terme). 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 gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 berichteten Methodik und anhand der dort beschriebenen Trennpunkte durchgeführt. Demnach werden Subgruppenanalysen ausschließlich für die primär relevanten Analysen der Endpunkte aus den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.6 präsentiert. Zudem werden entsprechend der aktualisierten Modulvorlagen Subgruppenanalysen regelhaft nur dann präsentiert, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. In Tabelle 4-47 sind alle Endpunkte abgebildet, zu denen im Rahmen der Nutzenbewertung von Neratinib Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| Alter                             | Region | Nodal-Status1 | Nodal-Status2 | T-Stadium | Krankheitsstadium | Menopausenstatus | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
|-----------------------------------|--------|---------------|---------------|-----------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Gesamtüberleben</b>            |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |
| _a                                |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |
| <b>Rezidive</b>                   |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |
| ○                                 | ○      | ○             | ●             | ○         | ○                 | ○                | ●                                                              | ○                                     | ○                            | ○                                    | ●                                                             |
| <b>Zeit bis zur Folgetherapie</b> |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |
| ○                                 | ○      | ○             | ○             | ○         | ○                 | ○                | ○                                                              | ○                                     | ○                            | ○                                    | ○                                                             |

| Alter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Region                | Nodal-Status1         | Nodal-Status2         | T-Stadium             | Krankheitsstadium     | Menopausenstatus      | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>EQ-5D VAS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |
| <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>                                          | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>        | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/>                                         |
| <b>FACT-B</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |
| <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>                                          | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>        | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/>                                         |
| <b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |
| <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>                                          | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>        | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/>                                         |
| <b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |
| <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>                                          | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>        | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/>                                         |
| <b>Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |
| <input type="radio"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>                                          | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>        | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/>                                         |
| <p>a: Da die finale Auswertung des Endpunkts OS gemäß Protokoll erst nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant ist und diese Ereigniszahl bislang nicht erreicht wurde, erfolgt im Rahmen des Dossiers lediglich eine deskriptive Auswertung der bislang beobachteten Todesfälle unter Angabe der Todesursache, für welche keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Im Zuge der Auswertung des Endpunkts nach Beobachtung des 248. Todesfalls sind für die Studienpopulation Subgruppenanalysen nach Nodal-Status2, Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sowie Zeit zwischen der letzten Trastuzumab-Therapie und Randomisierung a priori geplant.</p> <p>b: Sofern jede Subgruppe mindesten zehn Patientinnen umfasst und mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen aufgetreten sind, wurden Subgruppenanalysen nur für diejenigen UE nach SOC und PT durchgeführt, für die in der Gesamtpopulation auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Studienpopulation a priori geplante Subgruppenanalyse, die im Rahmen der Nutzenbewertung für die nutzenbewertungsrelevante Population der Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom post hoc durchgeführt wurde.</li> <li>○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</li> </ul> <p>EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; OS: Gesamtüberleben; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                                                                |                                       |                              |                                      |                                                               |

Tabelle 4-48 zeigt die p-Werte der durchgeführten Interaktionstests<sup>19</sup>. In den nachfolgenden Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.6 werden die Subgruppenanalysen je Endpunkt, deren Interaktionstest statistische Signifikanz (p-Wert <0,05) zeigt, detailliert dargestellt.

Dazu ergänzend sind in Anhang 4-I Subgruppenanalysen zu finden, bei denen der Interaktionstest keine statistische Signifikanz zeigt oder die aufgrund zu weniger Patientinnen bzw. Ereignisse in der Subgruppe als nicht relevant erachtet werden. Ebenfalls ergänzend werden Subgruppenanalysen auf Basis der weiteren Datenschnitte für die Endpunkte Rezidive und Zeit bis zur Folgetherapie in Anhang 4-I abgelegt.

<sup>19</sup> Bei der Interpretation der Ergebnisse ist, wie in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegt, zu beachten, dass hier ein multiples Testproblem ohne Korrektur des alpha-Fehlers vorliegt und demzufolge Zufallsbefunde zu erwarten sind.

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

Tabelle 4-48: p-Werte der durchgeführten Interaktionstests (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                           | p-Wert des Interaktionstests |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
|-----------------------------------|------------------------------|--------|---------------|---------------|-----------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                   | Alter                        | Region | Nodal-Status1 | Nodal-Status2 | T-Stadium | Krankheitsstadium | Menopausenstatus | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie <sup>a</sup> | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
| <b>Rezidive</b>                   |                              |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
| Rezidive                          | 0,0509                       | 0,5162 | 0,3474        | 0,1373        | 0,6956    | 0,8884            | 0,7200           | 0,2983                                                         | 0,9999                                             | 0,0630                       | 0,4884                               | 0,8402                                                        |
| <b>Zeit bis zur Folgetherapie</b> |                              |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
| Zeit bis zur Folgetherapie        | <b>0,0184</b>                | 0,2793 | 0,5247        | 0,2712        | 0,7381    | 0,9809            | 0,1758           | 0,2338                                                         | 0,7756                                             | 0,0717                       | 0,5077                               | 0,8653                                                        |
| <b>EQ-5D VAS</b>                  |                              |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
| EQ-5D VAS                         | 0,7359                       | 0,9903 | 0,5329        | 0,6929        | 0,1598    | 0,2047            | 0,4350           | 0,3504                                                         | NE                                                 | 0,9893                       | 0,7190                               | 0,2927                                                        |
| <b>FACT-B</b>                     |                              |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
| FACT-G Gesamtscore                | 0,9350                       | 0,9995 | 0,2123        | 0,6234        | 0,2419    | 0,1182            | <b>0,0232</b>    | 0,8364                                                         | NE                                                 | 0,9596                       | 0,5954                               | 0,5308                                                        |
| BCS                               | 0,3906                       | 0,8318 | 0,3200        | 0,2480        | 0,3091    | 0,7091            | 0,9164           | 0,4509                                                         | NE                                                 | 0,7094                       | 0,1499                               | 0,3853                                                        |
| FACT-B Gesamtscore                | 0,8168                       | 0,9671 | 0,1503        | 0,3935        | 0,4581    | 0,1483            | 0,0829           | 0,7006                                                         | 0,9504                                             | 0,7917                       | 0,9977                               | 0,8362                                                        |
| TOI-PFB                           | 0,9872                       | 0,9412 | 0,0853        | 0,4729        | 0,5216    | 0,1440            | 0,1550           | 0,6537                                                         | 0,7601                                             | 0,4831                       | 0,6645                               | 0,8178                                                        |

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

| ExteNET                                                 | p-Wert des Interaktionstests |               |               |               |               |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                         | Alter                        | Region        | Nodal-Status1 | Nodal-Status2 | T-Stadium     | Krankheitsstadium | Menopausenstatus | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie <sup>a</sup> | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
| <b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>         |                              |               |               |               |               |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
| Jegliche UE                                             | 0,4636                       | <b>0,0014</b> | 0,8206        | 0,5744        | <b>0,0391</b> | 0,9797            | 0,9792           | 0,1163                                                         | 0,0646                                             | 0,5228                       | 0,3014                               | 0,1281                                                        |
| SUE                                                     | 0,6290                       | 0,9861        | 0,6179        | 0,5796        | 0,1240        | 0,1199            | 0,5531           | 0,7078                                                         | 0,4609                                             | 0,1933                       | 0,2689                               | 0,7690                                                        |
| Schwere UE                                              | 0,9958                       | 0,0574        | 0,8753        | 0,7282        | 0,1771        | 0,7216            | 0,9211           | <b>0,0304</b>                                                  | 0,2917                                             | 0,5641                       | 0,5208                               | <b>0,0276</b>                                                 |
| Zum Therapieabbruch führende UE                         | 0,4398                       | 0,8919        | 0,2973        | 0,1504        | 0,7326        | 0,4252            | 0,4203           | 0,5471                                                         | 0,3368                                             | 0,2972                       | 0,9136                               | 0,8434                                                        |
| <b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b> |                              |               |               |               |               |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
| Gastrointestinale Ereignisse                            | 0,6738                       | 0,3596        | 0,5131        | 0,3856        | <b>0,0314</b> | 0,6395            | 0,1975           | 0,7683                                                         | 0,4077                                             | 0,9943                       | 0,4246                               | 0,0862                                                        |
| Dermatologische Ereignisse                              | 0,0811                       | 0,6402        | 0,7745        | 0,4541        | 0,7123        | 0,4508            | 0,9166           | 0,3235                                                         | 0,3817                                             | 0,2469                       | 0,8980                               | 0,7981                                                        |
| Hepatologische Ereignisse                               | 0,8336                       | 0,9447        | 0,6838        | 0,4801        | 0,6926        | 0,2007            | 0,0601           | 0,4836                                                         | 0,3854                                             | 0,7893                       | 0,6580                               | 0,1443                                                        |
| Kardiologische Ereignisse                               | 0,6943                       | 0,3250        | 0,8806        | 0,6313        | 0,2111        | 0,8926            | 0,4729           | 0,2369                                                         | 0,9450                                             | 0,6701                       | 0,3352                               | 0,5724                                                        |
| Hämatologische Ereignisse                               | 0,3241                       | 0,9304        | 0,5301        | 0,6508        | 0,3792        | 0,1145            | 0,3277           | 0,4567                                                         | 0,9981                                             | 0,3759                       | 0,5415                               | 0,4413                                                        |
| Torsade de Pointes/QT-Verlängerung                      | 0,8009                       | 0,6031        | 0,6340        | 0,4493        | 0,4801        | 0,7372            | 0,4189           | 0,9878                                                         | 0,6611                                             | 0,9254                       | 0,1285                               | 0,2810                                                        |
| Nephrologische Ereignisse                               | 0,8541                       | 0,6488        | 0,9669        | 0,9320        | _b            | 0,9391            | 0,9894           | 0,8694                                                         | 0,9211                                             | 0,9879                       | 0,0557                               | 0,9873                                                        |
| Pulmonale Ereignisse                                    | _b                           | _b            | _b            | _b            | _b            | _b                | _b               | _b                                                             | _b                                                 | _b                           | _b                                   | _b                                                            |

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

| ExteNET                                     | p-Wert des Interaktionstests |        |               |               |               |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
|---------------------------------------------|------------------------------|--------|---------------|---------------|---------------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                             | Alter                        | Region | Nodal-Status1 | Nodal-Status2 | T-Stadium     | Krankheitsstadium | Menopausenstatus | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie <sup>a</sup> | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
| SOC und PT für unerwünschte Ereignisse      |                              |        |               |               |               |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0,7778                       | 0,1139 | 0,9056        | 0,9575        | 0,1290        | 0,8299            | 0,2983           | 0,4199                                                         | 0,4290                                             | 0,3579                       | 0,4603                               | 0,2835                                                        |
| PT Diarrhoe                                 | 0,5756                       | 0,4006 | 0,4203        | 0,4102        | <b>0,0273</b> | 0,6269            | 0,4191           | 0,6952                                                         | 0,5568                                             | 0,9174                       | 0,5270                               | 0,0876                                                        |
| PT Übelkeit                                 | 0,5641                       | 0,6352 | 0,7177        | 0,4208        | 0,7847        | 0,8405            | 0,3226           | 0,1463                                                         | 0,9831                                             | 0,9833                       | 0,3802                               | 0,5992                                                        |
| PT Erbrechen                                | 0,5224                       | 0,1510 | 0,7403        | 0,5810        | 0,3246        | 0,9464            | 0,6845           | <b>0,0481</b>                                                  | 0,7117                                             | 0,2383                       | 0,5619                               | 0,1485                                                        |
| PT Abdominalschmerz                         | 0,6813                       | 0,4682 | 0,2949        | 0,2721        | 0,0518        | 0,3290            | 0,1002           | 0,9219                                                         | 0,8450                                             | 0,2429                       | 0,3478                               | 0,3944                                                        |
| PT Schmerzen Oberbauch                      | <b>0,0168</b>                | 0,1199 | 0,1162        | 0,5869        | 0,7730        | 0,6538            | 0,1212           | 0,7305                                                         | 0,2876                                             | 0,3227                       | 0,3237                               | 0,6353                                                        |
| PT Dyspepsie                                | 0,8599                       | 0,4489 | 0,4122        | 0,1881        | 0,3606        | 0,4358            | 0,1527           | 0,5601                                                         | 0,9757                                             | 0,8590                       | 0,9199                               | 0,2216                                                        |
| PT Flatulenz                                | 0,7990                       | 0,9441 | 0,2944        | 0,4642        | 0,2041        | 0,9457            | <b>0,0486</b>    | 0,9398                                                         | 0,9775                                             | 0,2092                       | 0,9392                               | <b>0,0344</b>                                                 |
| PT Bauch aufgetrieben                       | 0,4955                       | 0,0665 | <b>0,0372</b> | 0,2493        | 0,2857        | 0,7252            | 0,7855           | 0,7538                                                         | 0,9943                                             | 0,9467                       | 0,0954                               | 0,6612                                                        |
| PT Stomatitis                               | 0,9482                       | 0,2745 | 0,3846        | 0,5763        | 0,0684        | 0,5788            | 0,1189           | 0,4297                                                         | 0,2033                                             | 0,7676                       | 0,4124                               | 0,2658                                                        |
| PT Mundtrockenheit                          | 0,3796                       | 0,4867 | 0,9284        | 0,7267        | 0,8444        | 0,9789            | 0,7466           | 0,3842                                                         | 0,6607                                             | 0,4887                       | 0,1191                               | <b>0,0347</b>                                                 |
| PT Hämorrhoiden                             | 0,9994                       | _b     | _b            | 0,9073        | _b            | _b                | _b               | _b                                                             | 0,9906                                             | 0,4183                       | 0,5609                               | 0,9915                                                        |
| PT Blutstuhl                                | 0,9921                       | _b     | _b            | _b            | _b            | _b                | 0,6989           | _b                                                             | 0,8884                                             | 0,0617                       | 0,9928                               | _b                                                            |



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

| ExteNET                                                          | p-Wert des Interaktionstests |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------|---------------|---------------|-----------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                  | Alter                        | Region | Nodal-Status1 | Nodal-Status2 | T-Stadium | Krankheitsstadium | Menopausenstatus | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie <sup>a</sup> | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0,8699                       | 0,8025 | 0,9608        | 0,8991        | 0,8348    | 0,4455            | 0,4204           | 0,9835                                                         | 0,2884                                             | 0,7503                       | 0,3834                               | 0,9297                                                        |
| PT Fatigue                                                       | 0,1519                       | 0,4414 | 0,5241        | 0,8567        | 0,4059    | 0,6438            | 0,0845           | 0,3375                                                         | 0,3274                                             | 0,4410                       | 0,3904                               | 0,6059                                                        |
| PT Schleimhautentzündung                                         | 0,0664                       | 0,8290 | <b>0,0430</b> | 0,9879        | 0,8817    | 0,6293            | 0,1870           | 0,1437                                                         | 0,9942                                             | 0,9849                       | 0,7679                               | 0,9842                                                        |
| PT Unwohlsein                                                    | 0,4715                       | _b     | _b            | 0,1979        | _b        | _b                | 0,2128           | <b>0,0307</b>                                                  | 1,0000                                             | 0,9876                       | 0,6694                               | 0,9896                                                        |
| SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | 0,0811                       | 0,6402 | 0,7745        | 0,4541        | 0,7123    | 0,4508            | 0,9166           | 0,3235                                                         | 0,3817                                             | 0,2469                       | 0,8980                               | 0,7981                                                        |
| PT Hautausschlag                                                 | 0,1680                       | 0,6284 | 0,3984        | 0,1719        | 0,7259    | 0,3830            | 0,1109           | 0,2222                                                         | 0,6811                                             | 0,9177                       | 0,3787                               | 0,4527                                                        |
| PT trockene Haut                                                 | 0,5301                       | 0,9339 | 0,9483        | 0,7066        | 0,9552    | 0,7358            | 0,7951           | 0,4554                                                         | 0,3439                                             | 0,2582                       | 0,1844                               | 0,7614                                                        |
| PT Nagelerkrankung                                               | 0,9878                       | 0,0507 | 0,2479        | 0,1267        | 0,4563    | 0,3896            | 0,0543           | 0,1411                                                         | 0,8147                                             | 0,1948                       | 0,4207                               | 0,9386                                                        |
| PT Hautfissuren                                                  | 0,9915                       | _b     | _b            | 0,5996        | _b        | _b                | 0,9880           | 0,9867                                                         | 1,0000                                             | 0,9902                       | 0,9912                               | 0,9903                                                        |
| PT Dermatitis akneiform                                          | 0,9907                       | 0,3862 | 0,4302        | 0,2949        | _b        | 0,6433            | 0,6599           | 0,8177                                                         | 0,9967                                             | 0,6742                       | 0,4878                               | 0,9892                                                        |
| PT Onychoklasie                                                  | 0,9923                       | _b     | _b            | 0,5966        | _b        | _b                | _b               | 0,6446                                                         | 1,0000                                             | 0,9994                       | 0,9917                               | 0,3921                                                        |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems                               | 0,0884                       | 0,7395 | 0,5994        | 0,6989        | 0,2279    | 0,8449            | 0,6900           | 0,0781                                                         | 0,7146                                             | 0,6486                       | 0,1104                               | 0,4632                                                        |
| PT Geschmacksstörung                                             | 0,9861                       | 0,9319 | 0,2278        | 0,5539        | 0,8554    | 0,9997            | 0,3790           | 0,4278                                                         | 0,9048                                             | 0,6023                       | 0,5460                               | 0,6612                                                        |

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

| ExteNET                                     | p-Wert des Interaktionstests |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
|---------------------------------------------|------------------------------|--------|---------------|---------------|-----------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                             | Alter                        | Region | Nodal-Status1 | Nodal-Status2 | T-Stadium | Krankheitsstadium | Menopausenstatus | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie <sup>a</sup> | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0,6515                       | 0,1575 | 0,1114        | 0,4541        | 0,3125    | 0,5975            | 0,3130           | 0,7639                                                         | 0,7588                                             | 0,3072                       | 0,7999                               | 0,7181                                                        |
| PT Harnwegsinfektion                        | 0,7557                       | 0,9484 | 0,7942        | 0,8464        | 0,9015    | 0,9622            | 0,2833           | 0,5828                                                         | 0,3263                                             | 0,9731                       | 0,1488                               | 0,3504                                                        |
| PT Paronychie                               | 0,9920                       | 0,9999 | 0,9999        | 0,9889        | 0,9999    | 0,9999            | 0,9888           | 0,9905                                                         | 1,0000                                             | 0,9898                       | 0,9921                               | 0,9899                                                        |
| PT Zystitis                                 | 0,9861                       | 0,3362 | 0,6530        | 0,3633        | 0,3152    | 0,6363            | 0,9029           | 0,1932                                                         | 0,9528                                             | 0,9825                       | 0,9795                               | 0,8659                                                        |
| PT Zellulitis                               | 0,7029                       | 0,1171 | 0,9707        | 0,5090        | 0,8922    | 0,9902            | 0,1571           | 0,5684                                                         | 0,9769                                             | 0,9836                       | 0,7684                               | 0,9906                                                        |
| PT Muskelspasmen                            | 0,3212                       | 0,3103 | 0,3277        | 0,7624        | 0,9383    | 0,8368            | 0,7863           | 0,0778                                                         | 0,8214                                             | <b>0,0009</b>                | 0,2071                               | 0,7059                                                        |
| PT Arthralgie                               | 0,4643                       | 0,7750 | 0,5153        | 0,4898        | 0,6254    | 0,3790            | 0,7960           | 0,7477                                                         | 0,8666                                             | 0,6747                       | 0,6069                               | 0,2880                                                        |
| SOC Untersuchungen                          | 0,5085                       | 0,2406 | 0,6429        | 0,5452        | 0,8954    | 0,4953            | 0,9816           | 0,4217                                                         | 0,3084                                             | 0,9258                       | 0,4667                               | 0,1712                                                        |
| PT Alanin-Amino-Transferase erhöht          | 0,7422                       | 0,9907 | 0,3670        | 0,1756        | 0,8587    | 0,3443            | 0,4491           | 0,5110                                                         | 0,5598                                             | 0,2991                       | 0,6663                               | 0,6775                                                        |
| PT Aspartat-Amino-Transferase erhöht        | 0,4553                       | 0,9419 | 0,1020        | 0,1096        | 0,9865    | 0,1549            | 0,2773           | 0,6497                                                         | 0,8240                                             | 0,6102                       | 0,4057                               | 0,0584                                                        |
| PT Gewicht erniedrigt                       | 0,9610                       | 0,4436 | 0,9976        | 0,9885        | 0,7169    | 0,9999            | 0,6834           | 0,6104                                                         | 0,8042                                             | 0,1048                       | 0,3476                               | 0,4956                                                        |
| PT alkalische Phosphatase im Blut erhöht    | 0,4014                       | 0,3176 | 0,6158        | 0,7887        | 0,2799    | 0,2601            | 0,2482           | 0,6019                                                         | 0,5530                                             | 0,9356                       | 0,9892                               | 0,4124                                                        |

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

| ExteNET                                                        | p-Wert des Interaktionstests |               |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                | Alter                        | Region        | Nodal-Status1 | Nodal-Status2 | T-Stadium | Krankheitsstadium | Menopausenstatus | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie <sup>a</sup> | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
| PT Gewicht erhöht                                              | 0,9910                       | „b            | „b            | 0,9924        | „b        | „b                | „b               | 0,2859                                                         | „b                                                 | 0,1735                       | 0,9889                               | 0,9907                                                        |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      | 0,3432                       | 0,8254        | 0,4968        | 0,3657        | 0,2201    | 0,7527            | 0,3993           | 0,6571                                                         | 0,7819                                             | 0,4710                       | 0,7324                               | 0,3398                                                        |
| PT Appetit vermindert                                          | 0,2907                       | 0,7669        | 0,1618        | 0,0950        | 0,6907    | 0,2770            | <b>0,0447</b>    | 0,7514                                                         | 0,1727                                             | 0,6373                       | 0,8461                               | 0,0853                                                        |
| PT Dehydratation                                               | 0,2732                       | 0,6592        | 0,9281        | 0,9905        | 0,9940    | 0,9999            | 0,9862           | 0,9887                                                         | 1,0000                                             | 0,3857                       | 0,9899                               | 0,9871                                                        |
| SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0,3302                       | 0,1060        | 0,8865        | 0,9637        | 0,9897    | 0,7223            | 0,6430           | 0,4822                                                         | 0,5521                                             | 0,6914                       | 0,8671                               | 0,8386                                                        |
| PT Epistaxis                                                   | 0,5624                       | 0,4625        | 0,8134        | 0,5917        | 0,9048    | 0,7568            | 0,7583           | 0,7283                                                         | 0,9949                                             | 0,5058                       | 0,8591                               | 0,9806                                                        |
| SOC Psychiatrische Erkrankungen                                | 0,2113                       | 0,6413        | 0,5083        | 0,9067        | 0,8467    | 0,9085            | 0,2644           | 0,8167                                                         | 0,9207                                             | 0,2422                       | 0,4946                               | 0,1831                                                        |
| SOC Gefäßerkrankungen                                          | <b>0,0375</b>                | <b>0,0415</b> | 0,8571        | 0,6860        | 0,8451    | 0,6832            | 0,4946           | <b>0,0500</b>                                                  | 0,4572                                             | 0,5441                       | 0,4410                               | 0,3688                                                        |
| PT Hitzewallung                                                | 0,4136                       | 0,4840        | 0,5656        | 0,4740        | 0,9119    | 0,9165            | 0,7979           | 0,5596                                                         | 1,0000                                             | 0,4509                       | 0,4354                               | 0,3982                                                        |
| PT Lymphödem                                                   | 0,9865                       | 0,4249        | 0,6270        | 0,2670        | 0,9874    | 0,9531            | 0,0640           | <b>0,0323</b>                                                  | 1,0000                                             | 0,9854                       | 0,8674                               | 0,9862                                                        |
| SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems               | 0,7450                       | 0,4527        | 0,5640        | 0,8482        | 0,5829    | 0,5875            | 0,6369           | 0,7890                                                         | 0,6385                                             | 0,1425                       | 0,4965                               | 0,2207                                                        |
| PT Anämie                                                      | 0,8339                       | 0,8756        | 0,9207        | 0,6679        | 0,2341    | 0,2233            | 0,2630           | 0,9870                                                         | 0,9756                                             | 0,4709                       | 0,9104                               | 0,7571                                                        |

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

| ExteNET                                                      | p-Wert des Interaktionstests |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|--------|---------------|---------------|-----------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                              | Alter                        | Region | Nodal-Status1 | Nodal-Status2 | T-Stadium | Krankheitsstadium | Menopausenstatus | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie <sup>a</sup> | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
| PT Thrombozytopenie                                          | 0,9921                       | ..b    | ..b           | ..b           | ..b       | ..b               | ..b              | 0,9909                                                         | ..b                                                | 0,5595                       | ..b                                  | 0,9904                                                        |
| SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege                     | 0,2223                       | 0,5190 | 0,5892        | 0,4047        | 0,2300    | 0,7525            | 0,9153           | 0,2127                                                         | 0,9356                                             | 0,7432                       | 0,0626                               | 0,9840                                                        |
| PT Dysurie                                                   | 0,9920                       | 0,9120 | ..b           | 0,9871        | 0,6851    | 0,9463            | 0,9877           | 0,5219                                                         | 1,0000                                             | 0,9902                       | 0,3527                               | 0,9891                                                        |
| <b>SOC und PT für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b> |                              |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                  | 0,9882                       | ..b    | 0,3438        | 0,9902        | ..b       | 0,9457            | 0,9867           | 0,6056                                                         | 0,5010                                             | <b>0,0292</b>                | 0,8004                               | 0,9459                                                        |
| <b>SOC und PT für schwere unerwünschte Ereignisse</b>        |                              |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                  | 0,9753                       | 0,4309 | 0,6915        | 0,4363        | 0,3761    | 0,8456            | 0,2626           | 0,9919                                                         | 0,5070                                             | 0,6450                       | 0,5275                               | <b>0,0072</b>                                                 |
| PT Diarrhoe                                                  | 0,8323                       | 0,5307 | 0,6646        | 0,8594        | 0,8984    | 0,8079            | 0,8342           | 0,9880                                                         | 0,8454                                             | 0,3042                       | 0,2026                               | <b>0,0198</b>                                                 |
| PT Erbrechen                                                 | 0,9885                       | 0,7912 | 0,3125        | 0,9112        | 0,0965    | 0,5285            | 0,3280           | 0,5494                                                         | 0,6462                                             | 0,9923                       | 0,1828                               | <b>0,0150</b>                                                 |
| PT Abdominalschmerz                                          | 0,9903                       | 0,9999 | ..b           | 0,9925        | ..b       | ..b               | ..b              | 0,9913                                                         | 1,0000                                             | 0,9910                       | 0,9928                               | 0,9909                                                        |
| PT Übelkeit                                                  | 0,9925                       | ..b    | ..b           | 0,9919        | ..b       | ..b               | 0,6271           | ..b                                                            | ..b                                                | 0,2394                       | 0,1871                               | 0,9907                                                        |
| SOC Untersuchungen                                           | 0,9873                       | 0,3224 | 0,7100        | 0,4953        | 0,2471    | 0,6766            | 0,8852           | 0,9836                                                         | 0,8762                                             | 0,5229                       | 0,3209                               | 0,8776                                                        |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p-Wert des Interaktionstests |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------|---------------|---------------|-----------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Alter                        | Region | Nodal-Status1 | Nodal-Status2 | T-Stadium | Krankheitsstadium | Menopausenstatus | Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie | Art der vorangegangenen Chemotherapie <sup>a</sup> | Vorangegangene Radiotherapie | Vorangegangene neoadjuvante Therapie | Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung |
| PT Alanin-Amino-Transferase erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,9926                       | ..b    | ..b           | 0,2937        | ..b       | ..b               | ..b              | 0,9916                                                         | ..b                                                | 0,9905                       | 0,9927                               | 0,9915                                                        |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,9992                       | 0,7580 | 0,1571        | 0,0754        | 0,3107    | 0,7951            | 0,4817           | 0,9394                                                         | 0,9179                                             | 0,9852                       | 0,7723                               | 0,1712                                                        |
| PT Fatigue                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,9994                       | 0,8863 | 0,9918        | 0,1188        | ..b       | 0,9939            | 0,6455           | 0,7220                                                         | 0,6635                                             | 0,9881                       | 0,3758                               | 0,1499                                                        |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,3885                       | 0,6678 | 0,5261        | 0,2620        | 0,9231    | 0,9585            | 0,1346           | 0,1538                                                         | 0,3158                                             | 0,9184                       | 0,1451                               | 0,1854                                                        |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,6067                       | 0,9103 | 0,9245        | 0,8834        | 0,4293    | 0,6142            | 0,1712           | 0,9777                                                         | 0,9030                                             | 0,6815                       | 0,6233                               | 0,2956                                                        |
| SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,9910                       | 0,8049 | ..b           | 0,9924        | ..b       | ..b               | ..b              | 0,9917                                                         | 0,9137                                             | 0,9909                       | 0,9926                               | 0,9910                                                        |
| <b>Statistisch signifikante Interaktionen (p&lt;0,05) sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: Zwar umfasst die Subgruppe der Patientinnen, die eine Anthrazyklin- und Taxan-freie Therapie erhalten hatten in beiden Behandlungsarmen weniger als 10 Patienten (Neratinib vs. Placebo: 1 vs. 2), dennoch wurden zur Untersuchung des möglichen Einflusses der Art der vorangegangenen Chemotherapie auf den Behandlungseffekt von Neratinib vs. Placebo Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt.<br>b: Subgruppenanalyse wurde aufgrund zu weniger Patientinnen mit Ereignis in mindestens einer der Subgruppen ausschließlich in Anhang 4-I abgelegt.<br>BCS: Mammakarzinom-spezifische Subskala; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; OS: Gesamtüberleben; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; TOI-PFB: Körperlicher/funktionaler/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala |                              |        |               |               |           |                   |                  |                                                                |                                                    |                              |                                      |                                                               |

#### **4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT**

Für die deskriptive Auswertung der bislang beobachteten Todesfälle wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### **4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Rezidive – RCT**

Für Rezidive wurde im Interaktionstest keine statistische Signifikanz festgestellt.

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

**4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie – RCT**

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Zeit bis zur Folgetherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                             |                 |                             |                                  |
| Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0184)                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                             |                 |                             |                                  |
| <65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 22/729<br>(3,0) | NE<br>[NE; NE]              | 51/722<br>(7,1) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,44 [0,26; 0,72]; 0,0009</b> |
| ≥65 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5/87<br>(5,7)   | NE<br>[NE; NE]              | 2/93<br>(2,2)   | NE<br>[NE; NE]              | 3,08 [0,66; 21,53]; 0,1561       |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar |                 |                             |                 |                             |                                  |

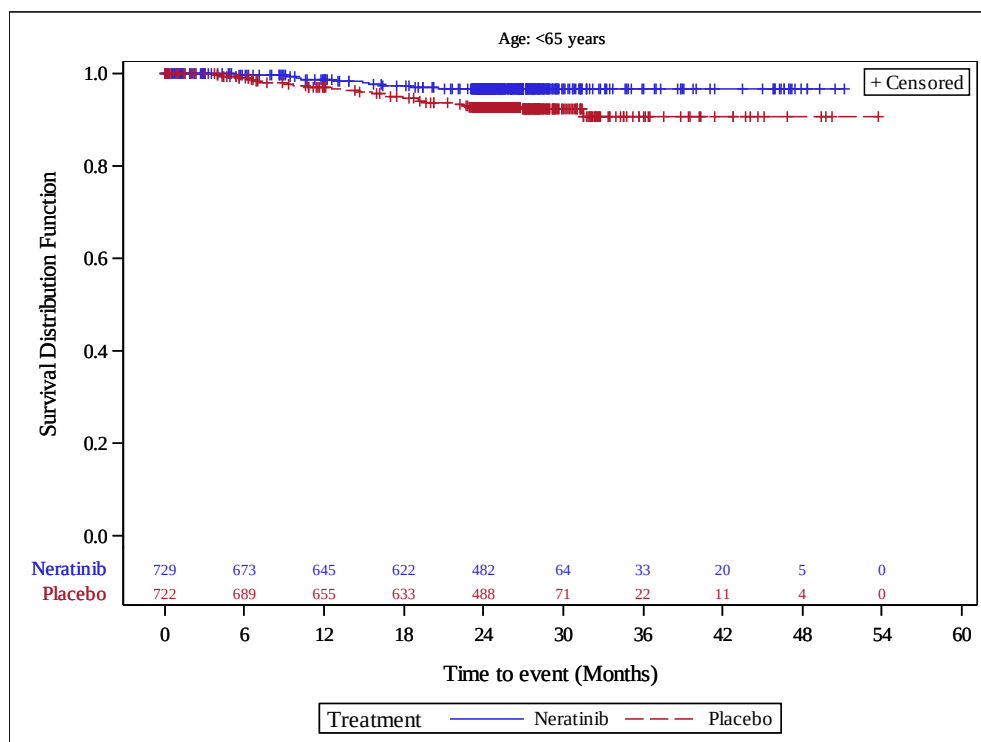


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Folgetherapie – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

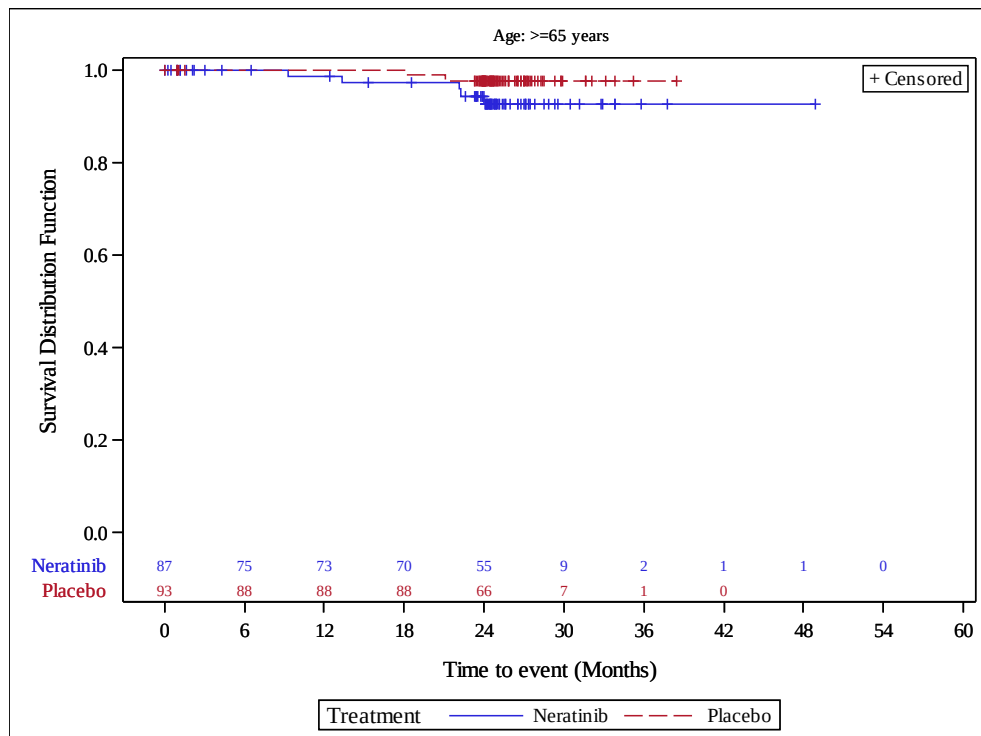


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur Folgetherapie – Subgruppe Alter ≥65 Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)



Für Zeit bis zur Folgetherapie wurde im Interaktionstest in Bezug auf das Alter statistische Signifikanz festgestellt ( $p=0,0184$ ). In der Subgruppe der Patientinnen im Alter  $<65$  Jahre (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,72];  $p=0,0009$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen im Alter  $\geq 65$  Jahre (HR [95%-KI]: 3,08 [0,66; 21,53];  $p=0,1561$ ) nicht besteht.

#### **4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt EQ-5D VAS – RCT**

Für EQ-5D VAS wurde im Interaktionstest keine statistische Signifikanz festgestellt.

**4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt FACT-B – RCT**

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für FACT-B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, primäre Analysepopulation)

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Neratinib |                      | Placebo |                      | Behandlungsunterschied                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------|---------|----------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | N         | LS-Mean [95%-KI]     | N       | LS-Mean [95%-KI]     | LS-Mean [95%-KI]; p-Wert<br>Hedges'g [95%-KI]               |
| <b>FACT-G Gesamtscore</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                      |         |                      |                                                             |
| Menopausenstatus (p-Wert des Interaktionstests: 0,0232)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |                      |         |                      |                                                             |
| Prämenopausal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 350       | -3,78 [-4,73; -2,82] | 357     | -3,38 [-4,28; -2,47] | -0,40 [-1,72; 0,91]; 0,5489                                 |
| Postmenopausal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 309       | -5,04 [-6,06; -4,02] | 343     | -2,45 [-3,35; -1,56] | <b>-2,59 [-3,94; -1,23]; 0,0002</b><br>-0,29 [-0,45; -0,14] |
| <b>Statistisch signifikante (p-Wert des LS-Mean &lt;0,05) sowie klinisch relevante (95%-KI des Hedges'g vollständig oberhalb von 0,20 bzw. unterhalb von -0,20) Behandlungsunterschiede sind jeweils im Fettdruck dargestellt.</b><br>FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square |           |                      |         |                      |                                                             |

Für den FACT-G Gesamtscore wurde im Interaktionstest in Bezug auf den Menopausenstatus statistische Signifikanz festgestellt ( $p=0,0232$ ). In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen (LS-Mean [95%-KI]: -2,59 [-3,94; -1,23];  $p=0,0002$ , Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,29 [-0,45; -0,14]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher jedoch nicht klinisch relevant ist. In der Subgruppe der prämenopausalen Patientinnen (LS-Mean [95%-KI]: -0,40 [-1,72; 0,91];  $p=0,5489$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Es wird daher nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

**4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten der unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                          | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied               |
|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
|                                                  | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>     |
| <b>Jegliche unerwünschte Ereignisse</b>          |                   |                             |                   |                             |                                      |
| Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,0014)    |                   |                             |                   |                             |                                      |
| Nordamerika                                      | 297/302<br>(98,3) | 0,1<br>[NE; NE]             | 254/272<br>(93,4) | 0,4<br>[0,3; 0,7]           | <b>2,39 [2,00; 2,87]; &lt;0,0001</b> |
| West- und Osteuropa                              | 369/381<br>(96,9) | 0,1<br>[NE; NE]             | 327/399<br>(82,0) | 1,0<br>[0,9; 1,1]           | <b>2,91 [2,47; 3,42]; &lt;0,0001</b> |
| Rest der Welt                                    | 123/124<br>(99,2) | 0,1<br>[NE; NE]             | 123/137<br>(89,8) | 0,7<br>[0,4; 1,0]           | <b>4,20 [3,08; 5,77]; &lt;0,0001</b> |
| T-Stadium (p-Wert des Interaktionstests: 0,0391) |                   |                             |                   |                             |                                      |
| T1                                               | 258/261<br>(98,9) | 0,1<br>[NE; NE]             | 230/268<br>(85,8) | 0,5<br>[0,3; 0,9]           | <b>3,08 [2,52; 3,76]; &lt;0,0001</b> |
| T2                                               | 320/332<br>(96,4) | 0,1<br>[NE; NE]             | 272/306<br>(88,9) | 0,7<br>[0,5; 1,0]           | <b>2,49 [2,10; 2,96]; &lt;0,0001</b> |
| ≥T3                                              | 75/75<br>(100,0)  | 0,1<br>[NE; NE]             | 65/73<br>(89,0)   | 0,9<br>[0,2; 1,0]           | <b>3,45 [2,30; 5,23]; &lt;0,0001</b> |

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

| ExteNET                                                                                                                   | Neratinib         |                             | Placebo          |                             | Behandlungsunterschied                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                           | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)          | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>      |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                    |                   |                             |                  |                             |                                       |
| Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0304)                     |                   |                             |                  |                             |                                       |
| Gleichzeitig mit der Chemotherapie                                                                                        | 249/500<br>(49,8) | 8,6<br>[5,8; NE]            | 78/505<br>(15,4) | NE<br>[NE; NE]              | <b>4,76 [3,71; 6,19]; &lt;0,0001</b>  |
| Sequenziell zu der Chemotherapie                                                                                          | 148/307<br>(48,2) | 10,4<br>[5,0; NE]           | 27/303<br>(8,9)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>7,88 [5,31; 12,15]; &lt;0,0001</b> |
| Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0276)                      |                   |                             |                  |                             |                                       |
| <1 Jahr                                                                                                                   | 327/662<br>(49,4) | 8,6<br>[5,8; NE]            | 76/657<br>(11,6) | NE<br>[NE; NE]              | <b>6,28 [4,92; 8,12]; &lt;0,0001</b>  |
| ≥1 Jahr                                                                                                                   | 70/145<br>(48,3)  | 11,6<br>[3,8; NE]           | 29/151<br>(19,2) | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,69 [2,41; 5,79]; &lt;0,0001</b>  |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) sind im Fettdruck dargestellt.</b>                        |                   |                             |                  |                             |                                       |
| a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test. |                   |                             |                  |                             |                                       |
| HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar                                                           |                   |                             |                  |                             |                                       |

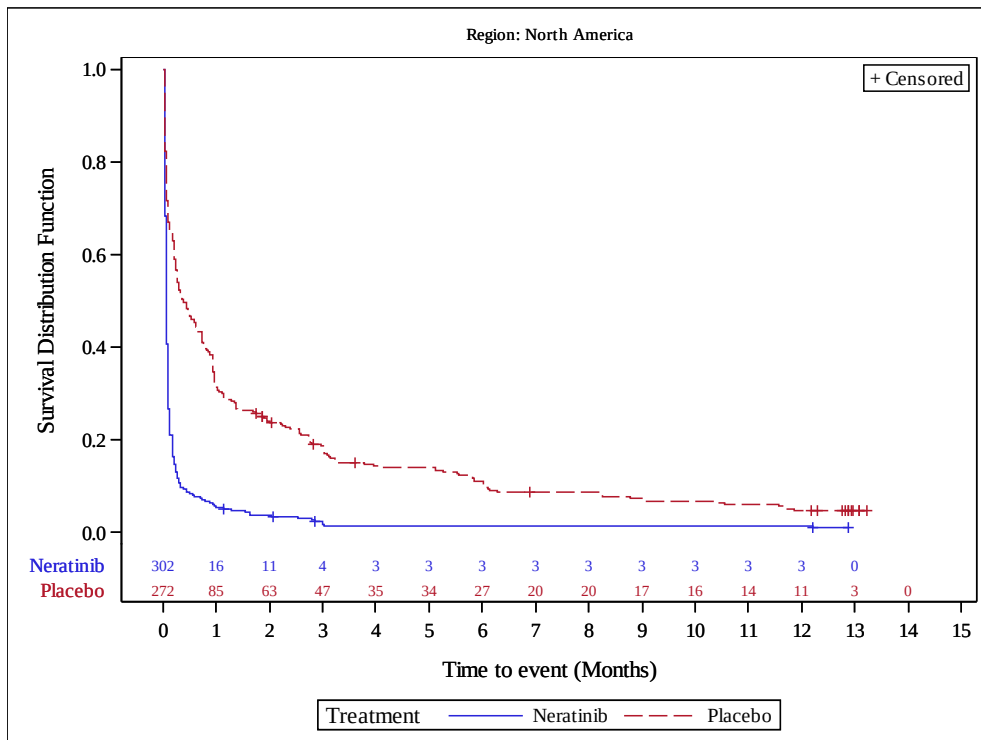


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe Region Nordamerika – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

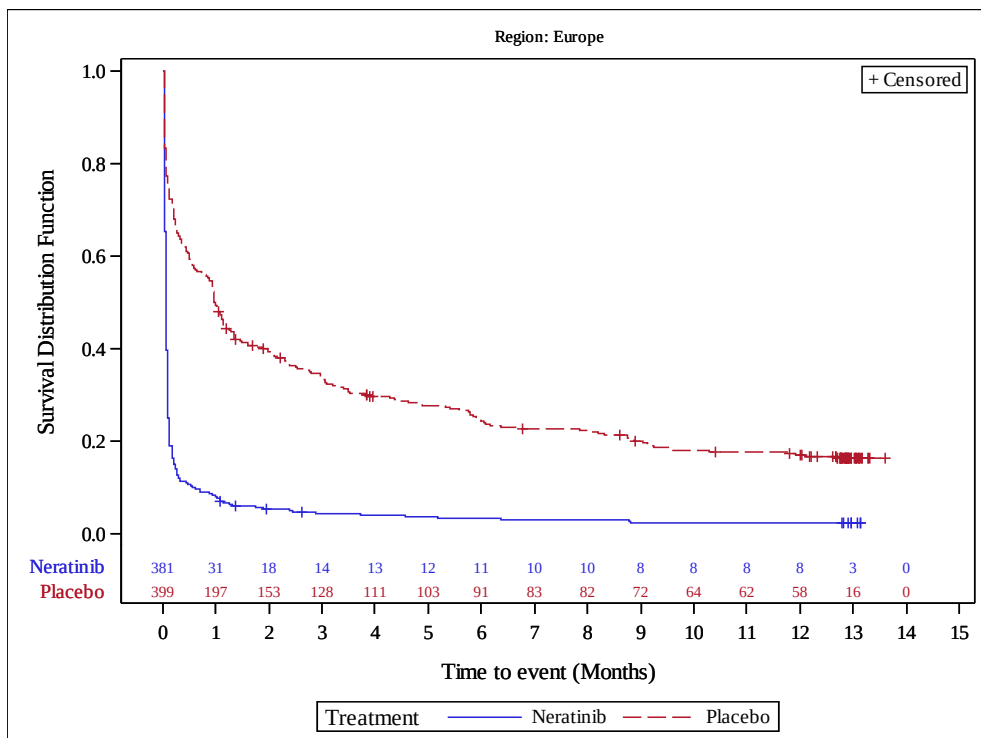


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe Region West- und Osteuropa – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

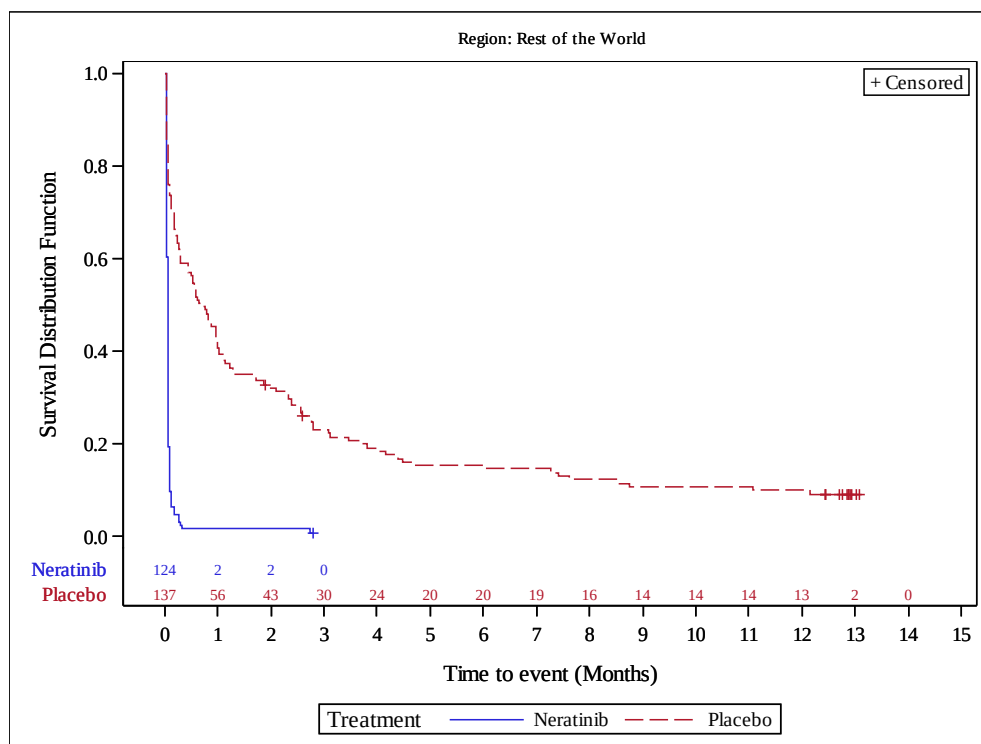


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe Region Rest der Welt – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

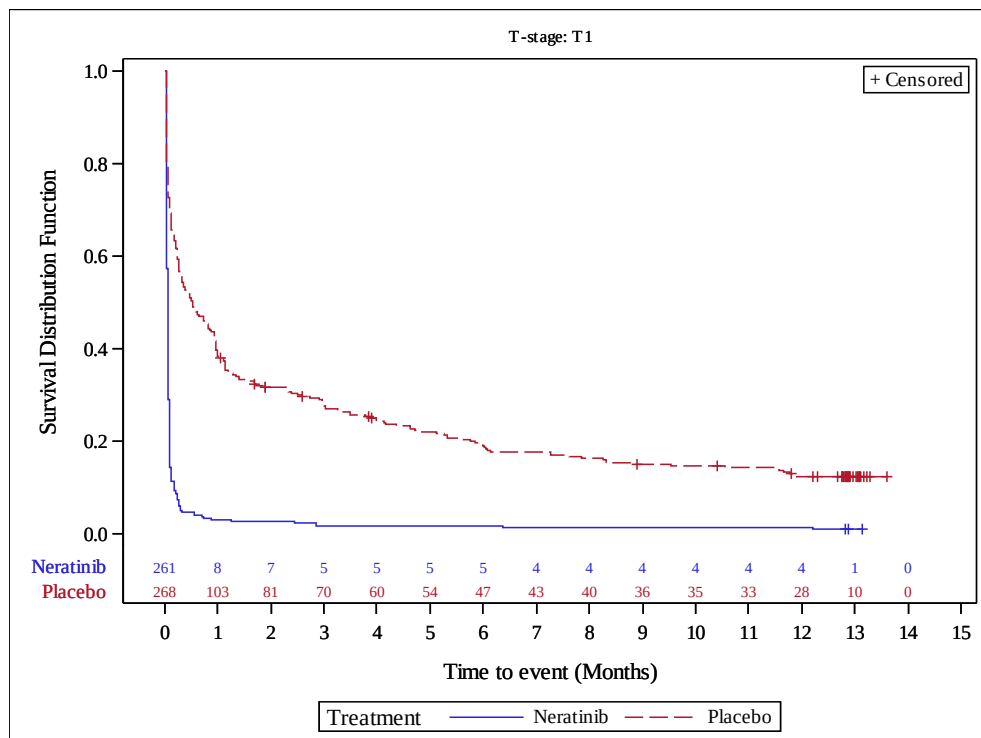


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe T-Stadium T1 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

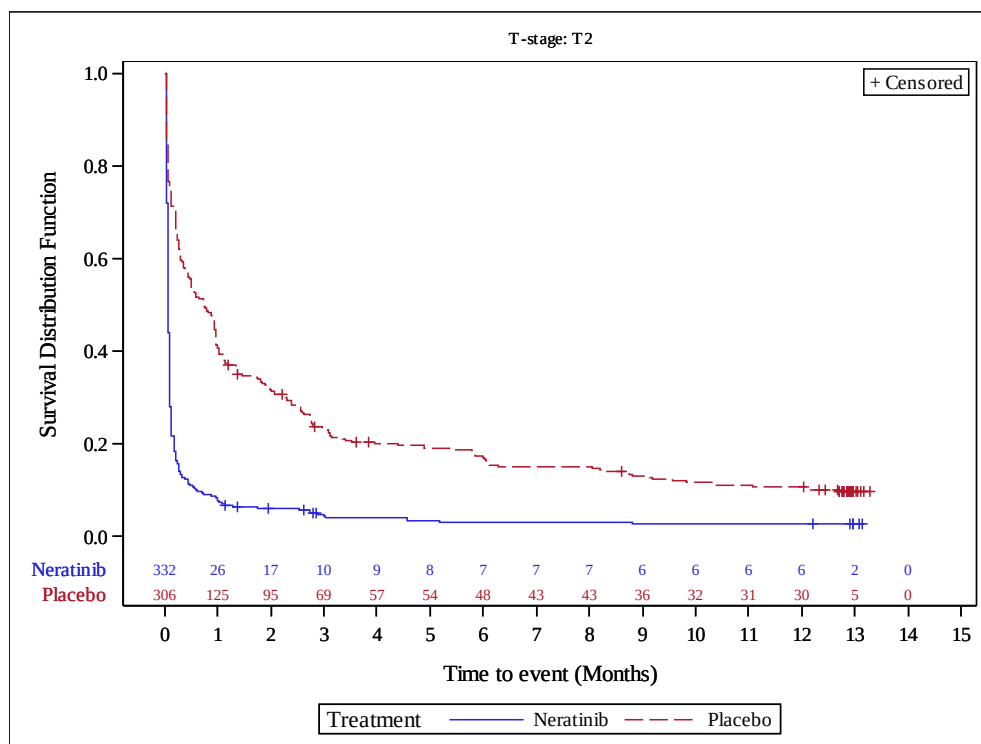


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe T-Stadium T2 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

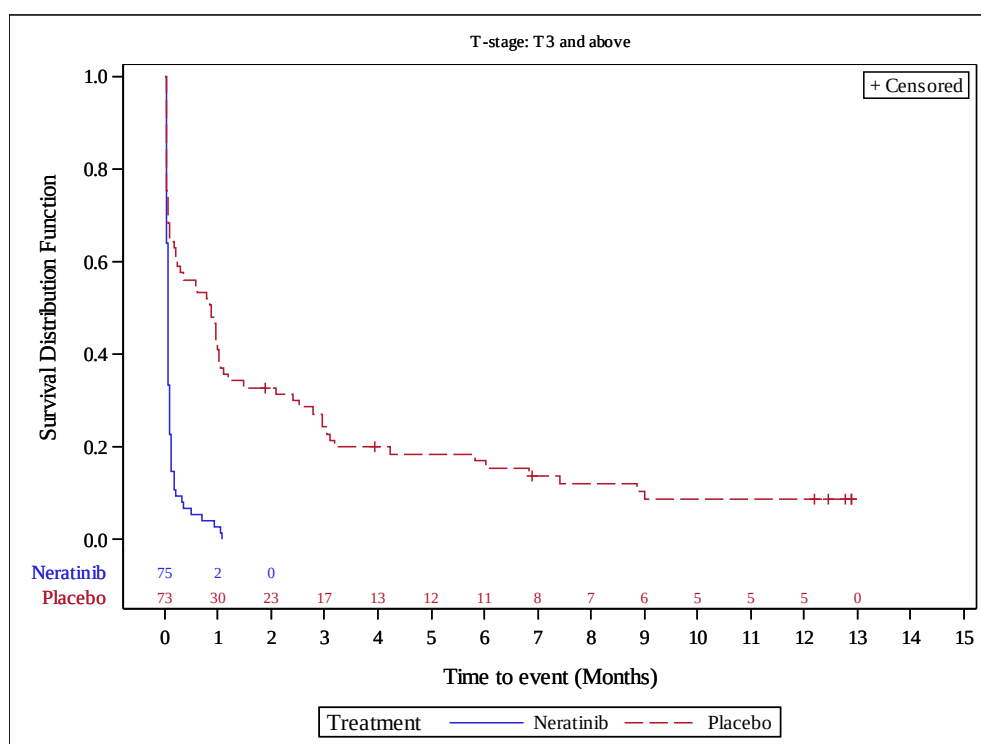


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für jegliche UE – Subgruppe T-Stadium  $\geq T3$  – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



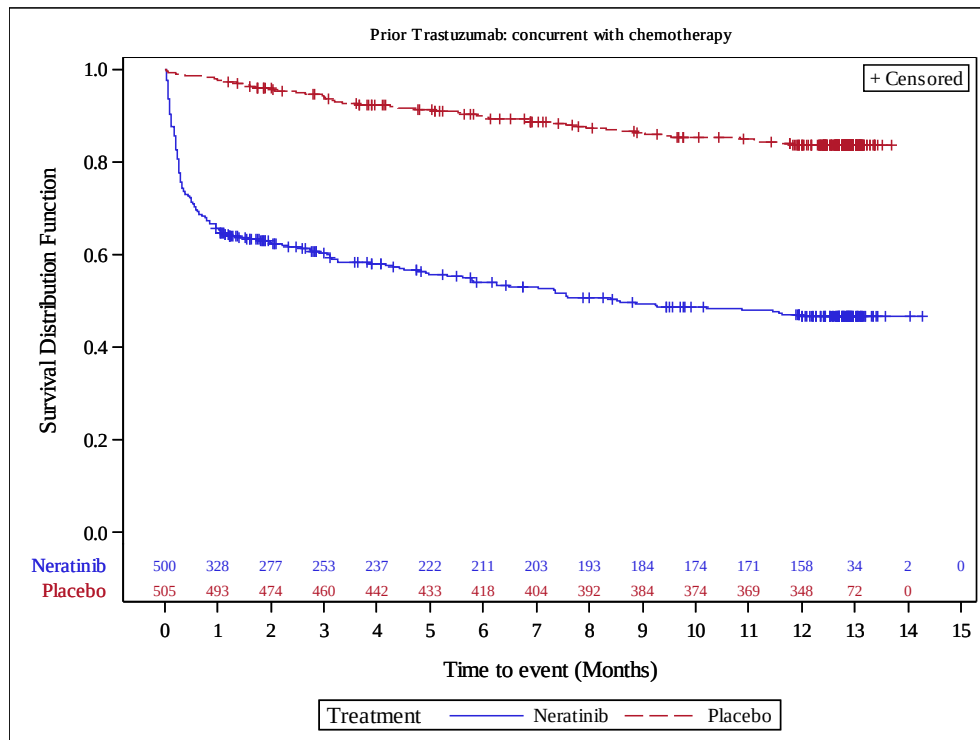


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

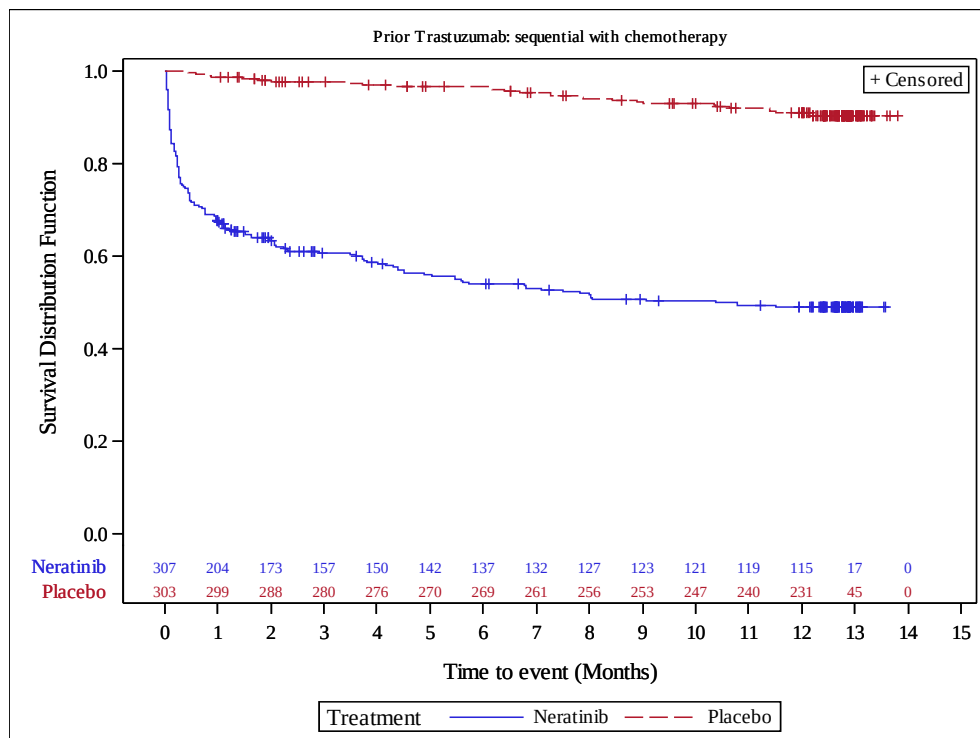


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

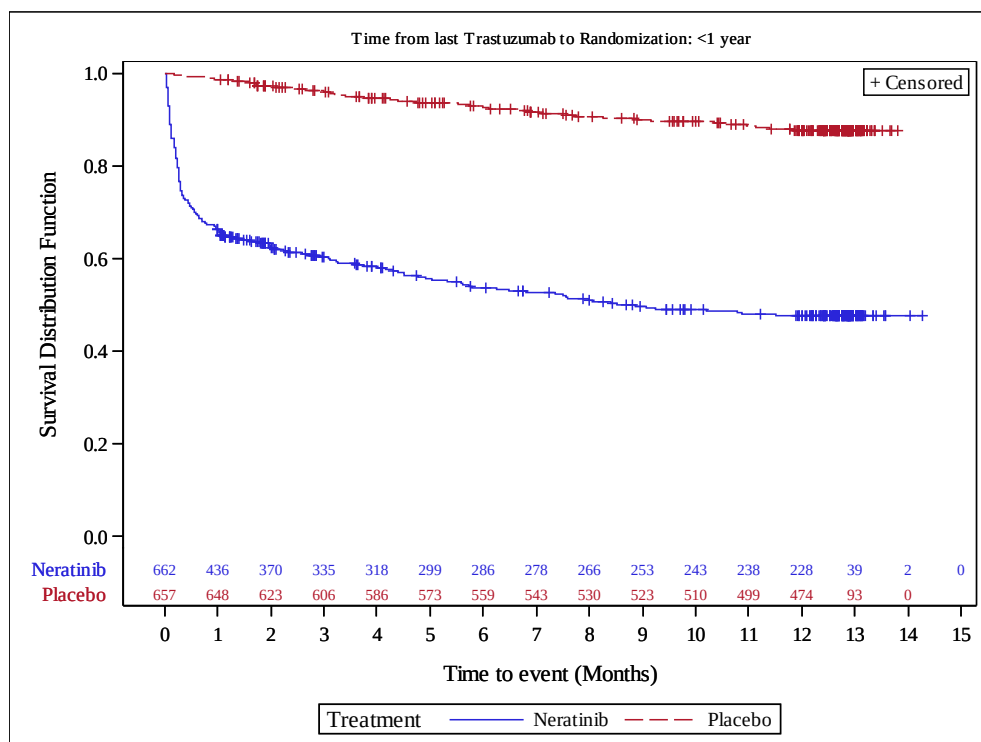


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

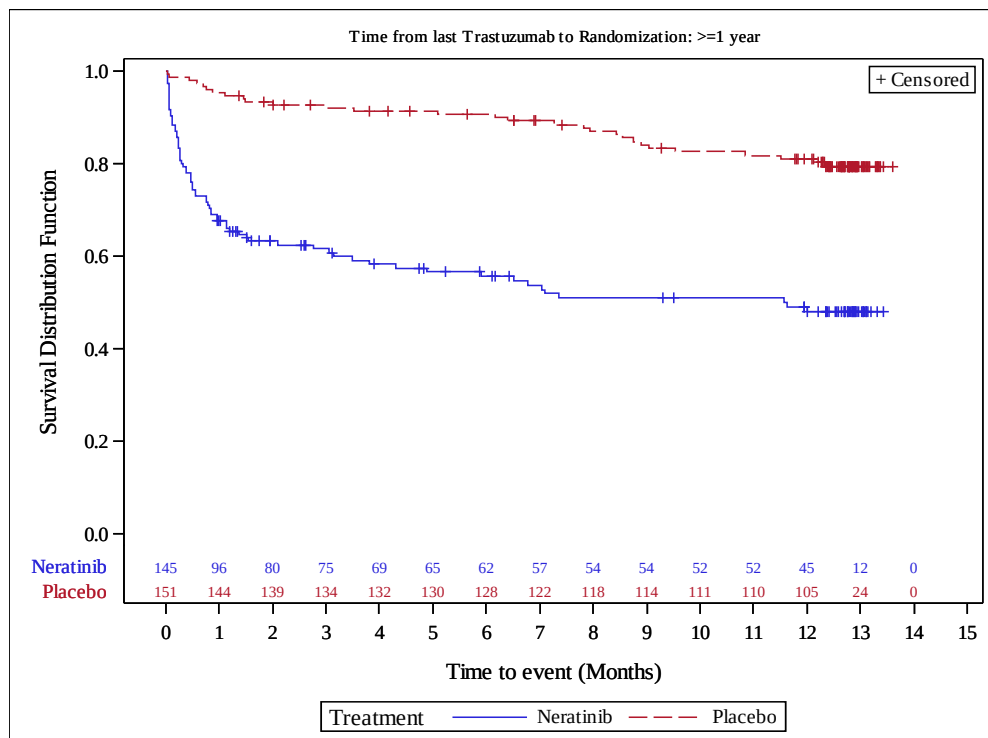


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung ≥1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

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

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>      |
| <b>Gastrointestinale Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                             |                   |                             |                                       |
| T-Stadium (p-Wert des Interaktionstests: 0,0314)                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                             |                   |                             |                                       |
| T1                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 255/261<br>(97,7) | 0,1<br>[NE; NE]             | 97/268<br>(36,2)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>9,42 [7,25; 12,35]; &lt;0,0001</b> |
| T2                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 307/332<br>(92,5) | 0,1<br>[0,1; 0,1]           | 123/306<br>(40,2) | NE<br>[NE; NE]              | <b>6,05 [4,85; 7,59]; &lt;0,0001</b>  |
| ≥T3                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 73/75<br>(97,3)   | 0,1<br>[0,1; 0,1]           | 26/73<br>(35,6)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>9,15 [5,59; 15,40]; &lt;0,0001</b> |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar |                   |                             |                   |                             |                                       |

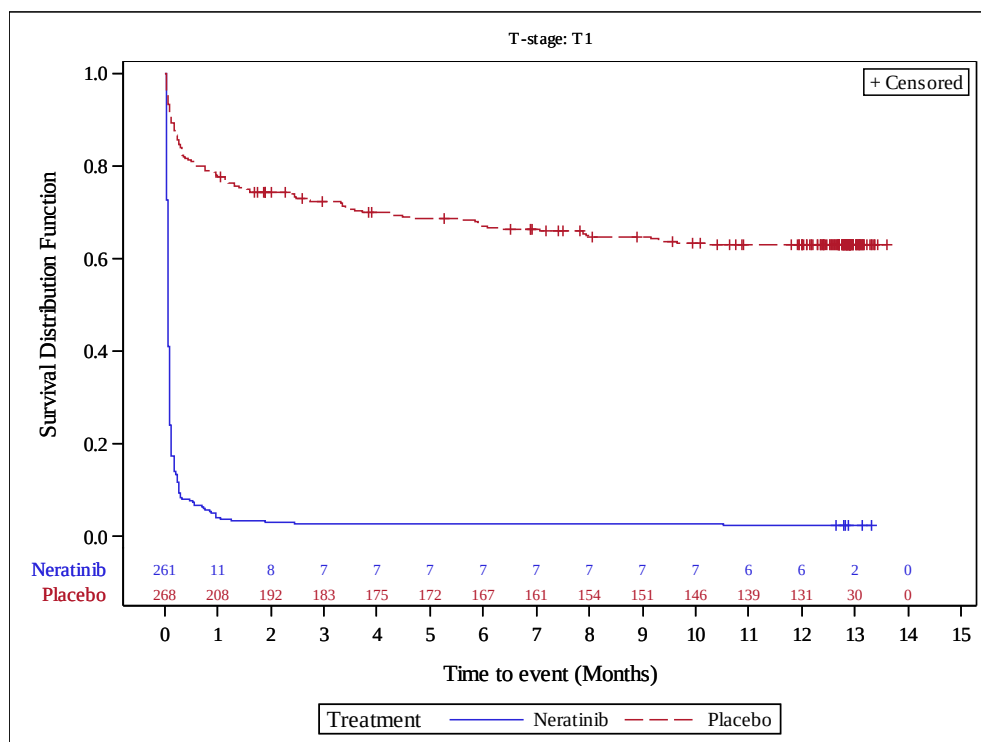


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für gastrointestinale Ereignisse – Subgruppe T- Stadium T1 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

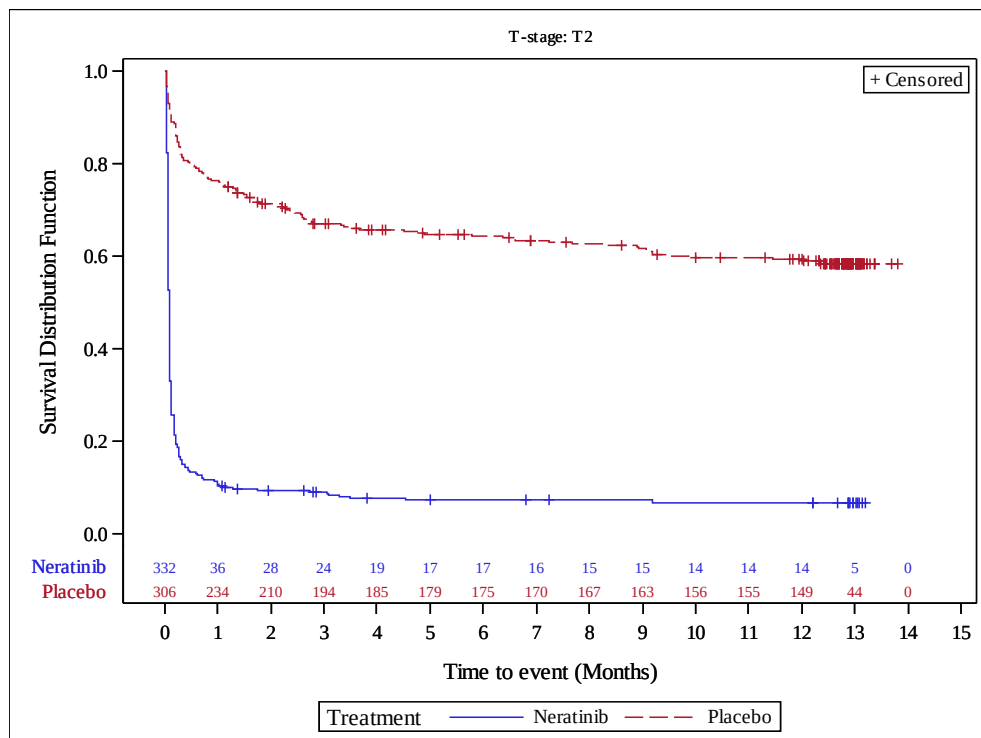


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für gastrointestinale Ereignisse – Subgruppe T- Stadium T2 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

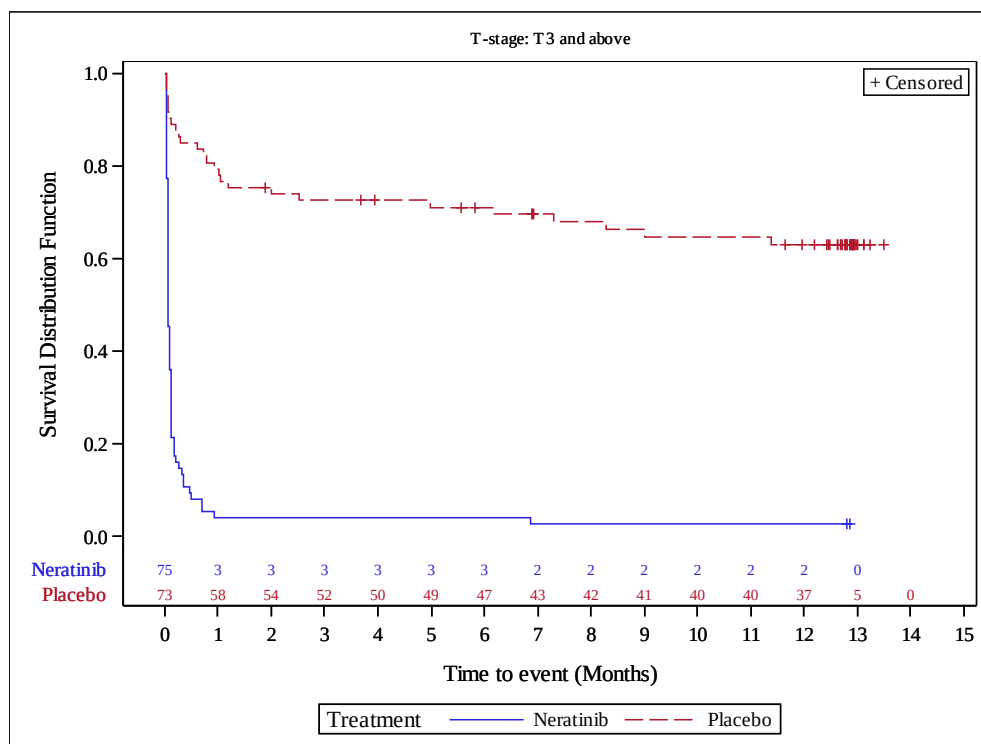


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für gastrointestinale Ereignisse – Subgruppe T-  
Stadium  $\geq$  T3 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014,  
Safety-Population)

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

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                                                                               | Neratinib         |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                       | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>       |
| <b>PT Diarrhoe (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>                              |                   |                             |                   |                             |                                        |
| T-Stadium (p-Wert des Interaktionstests: 0,0273)                                                      |                   |                             |                   |                             |                                        |
| T1                                                                                                    | 254/261<br>(97,3) | 0,1<br>[NE; NE]             | 91/268<br>(34,0)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>9,68 [7,42; 12,74]; &lt;0,0001</b>  |
| T2                                                                                                    | 307/332<br>(92,5) | 0,1<br>[0,1; 0,1]           | 118/306<br>(38,6) | NE<br>[NE; NE]              | <b>6,28 [5,02; 7,91]; &lt;0,0001</b>   |
| ≥T3                                                                                                   | 72/75<br>(96,0)   | 0,1<br>[0,1; 0,1]           | 23/73<br>(31,5)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>10,01 [6,03; 17,21]; &lt;0,0001</b> |
| <b>PT Erbrechen (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>                             |                   |                             |                   |                             |                                        |
| Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0481) |                   |                             |                   |                             |                                        |
| Gleichzeitig mit der Chemotherapie                                                                    | 146/500<br>(29,2) | NE<br>[NE; NE]              | 33/505<br>(6,5)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>5,60 [3,89; 8,31]; &lt;0,0001</b>   |
| Sequenziell zu der Chemotherapie                                                                      | 69/307<br>(22,5)  | NE<br>[NE; NE]              | 27/303<br>(8,9)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,13 [2,03; 4,98]; &lt;0,0001</b>   |
| <b>PT Schmerzen Oberbauch (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>                   |                   |                             |                   |                             |                                        |
| Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0168)                                                          |                   |                             |                   |                             |                                        |
| <65 Jahre                                                                                             | 115/721<br>(16,0) | NE<br>[NE; NE]              | 41/716<br>(5,7)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,29 [2,32; 4,76]; &lt;0,0001</b>   |

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

| ExteNET                                                                                              | Neratinib       |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                      | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup> |
| ≥65 Jahre                                                                                            | 7/86<br>(8,1)   | NE<br>[NE; NE]              | 10/92<br>(10,9) | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,03 [0,37; 2,73]; 0,9489</b> |
| <b>PT Flatulenz (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>                            |                 |                             |                 |                             |                                  |
| Menopausenstatus (p-Wert des Interaktionstests: 0,0486)                                              |                 |                             |                 |                             |                                  |
| Prämenopausal                                                                                        | 19/421<br>(4,5) | NE<br>[NE; NE]              | 16/414<br>(3,9) | NE<br>[NE; NE]              | 1,21 [0,62; 2,39]; 0,5701        |
| Postmenopausal                                                                                       | 25/386<br>(6,5) | NE<br>[NE; NE]              | 8/394<br>(2,0)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,63 [1,71; 8,61]; 0,0007</b> |
| Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0344) |                 |                             |                 |                             |                                  |
| <1 Jahr                                                                                              | 35/662<br>(5,3) | NE<br>[NE; NE]              | 13/657<br>(2,0) | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,91 [1,58; 5,72]; 0,0006</b> |
| ≥1 Jahr                                                                                              | 9/145<br>(6,2)  | NE<br>[NE; NE]              | 11/151<br>(7,3) | NE<br>[NE; NE]              | 0,89 [0,36; 2,15]; 0,7946        |
| <b>PT Bauch aufgetrieben (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>                   |                 |                             |                 |                             |                                  |
| Nodal-Status1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0372)                                                 |                 |                             |                 |                             |                                  |
| 0 positive Lymphknoten                                                                               | 15/184<br>(8,2) | NE<br>[NE; NE]              | 6/187<br>(3,2)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,86 [1,16; 8,05]; 0,0234</b> |
| 1-3 positive Lymphknoten                                                                             | 12/389<br>(3,1) | NE<br>[NE; NE]              | 17/388<br>(4,4) | NE<br>[NE; NE]              | 0,80 [0,37; 1,67]; 0,5574        |
| ≥4 positive Lymphknoten                                                                              | 16/234<br>(6,8) | NE<br>[NE; NE]              | 7/233<br>(3,0)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>2,54 [1,08; 6,61]; 0,0334</b> |

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

| ExteNET                                                                                                    | Neratinib       |                             | Placebo        |                             | Behandlungsunterschied                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                            | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)        | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>        |
| <b>PT Mundtrockenheit (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>                            |                 |                             |                |                             |                                         |
| Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0347)       |                 |                             |                |                             |                                         |
| <1 Jahr                                                                                                    | 21/662<br>(3,2) | NE<br>[NE; NE]              | 7/657<br>(1,1) | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,19 [1,42; 8,11]; 0,0050</b>        |
| ≥1 Jahr                                                                                                    | 3/145<br>(2,1)  | NE<br>[NE; NE]              | 6/151<br>(4,0) | NE<br>[NE; NE]              | 0,58 [0,12; 2,19]; 0,4324               |
| <b>PT Schleimhautentzündung (aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</b> |                 |                             |                |                             |                                         |
| Nodal-Status1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,0430)                                                       |                 |                             |                |                             |                                         |
| 0 positive Lymphknoten                                                                                     | 4/184<br>(2,2)  | NE<br>[NE; NE]              | 5/187<br>(2,7) | NE<br>[NE; NE]              | 1,00 [0,25; 3,79]; 0,9956               |
| 1-3 positive Lymphknoten                                                                                   | 19/389<br>(4,9) | NE<br>[NE; NE]              | 1/388<br>(0,3) | NE<br>[NE; NE]              | <b>21,83 [4,53; 392,30]; &lt;0,0001</b> |
| ≥4 positive Lymphknoten                                                                                    | 6/234<br>(2,6)  | NE<br>[NE; NE]              | 0/233<br>(0,0) | NE<br>[NE; NE]              | NE [NE; NE]; NE                         |
| <b>PT Unwohlsein (aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort)</b>            |                 |                             |                |                             |                                         |
| Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0307)      |                 |                             |                |                             |                                         |
| Gleichzeitig mit der Chemotherapie                                                                         | 12/500<br>(2,4) | NE<br>[NE; NE]              | 1/505<br>(0,2) | NE<br>[NE; NE]              | <b>13,37 [2,63; 243,68]; 0,0012</b>     |
| Sequenziell zu der Chemotherapie                                                                           | 3/307<br>(1,0)  | NE<br>[NE; NE]              | 4/303<br>(1,3) | NE<br>[NE; NE]              | 0,81 [0,16; 3,68]; 0,7802               |



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

| ExteNET                                                                                        | Neratinib        |                             | Placebo           |                             | Behandlungsunterschied                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                | n/N (%)          | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>       |
| <b>PT Muskelspasmen (aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)</b> |                  |                             |                   |                             |                                        |
| Vorangegangene Radiotherapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0009)                            |                  |                             |                   |                             |                                        |
| Ja                                                                                             | 85/640<br>(13,3) | NE<br>[NE; NE]              | 17/667<br>(2,5)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>6,72 [4,10; 11,71]; &lt;0,0001</b>  |
| Nein                                                                                           | 13/167<br>(7,8)  | NE<br>[NE; NE]              | 11/141<br>(7,8)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,28 [0,57; 2,92]; 0,5491              |
| <b>PT Appetit vermindert (aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</b>               |                  |                             |                   |                             |                                        |
| Menopausenstatus (p-Wert des Interaktionstests: 0,0447)                                        |                  |                             |                   |                             |                                        |
| Prämenopausal                                                                                  | 46/421<br>(10,9) | NE<br>[NE; NE]              | 14/414<br>(3,4)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>3,57 [2,02; 6,74]; &lt;0,0001</b>   |
| Postmenopausal                                                                                 | 52/386<br>(13,5) | NE<br>[NE; NE]              | 6/394<br>(1,5)    | NE<br>[NE; NE]              | <b>10,24 [4,76; 26,66]; &lt;0,0001</b> |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>                                                                   |                  |                             |                   |                             |                                        |
| Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0375)                                                   |                  |                             |                   |                             |                                        |
| <65 Jahre                                                                                      | 52/721<br>(7,2)  | NE<br>[NE; NE]              | 104/716<br>(14,5) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,56 [0,40; 0,78]; 0,0006</b>       |
| ≥65 Jahre                                                                                      | 10/86<br>(11,6)  | NE<br>[NE; NE]              | 10/92<br>(10,9)   | NE<br>[NE; NE]              | <b>1,61 [0,65; 3,96]; 0,2886</b>       |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Neratinib       |                             | Placebo          |                             | Behandlungsunterschied           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)          | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup> |
| Region (p-Wert des Interaktionstests: 0,0415)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                             |                  |                             |                                  |
| Nordamerika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 15/302<br>(5,0) | NE<br>[NE; NE]              | 44/272<br>(16,2) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,36 [0,19; 0,63]; 0,0004</b> |
| West- und Osteuropa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 36/381<br>(9,4) | NE<br>[NE; NE]              | 58/399<br>(14,5) | NE<br>[NE; NE]              | 0,75 [0,49; 1,13]; 0,1723        |
| Rest der Welt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 11/124<br>(8,9) | NE<br>[NE; NE]              | 12/137<br>(8,8)  | NE<br>[NE; NE]              | 1,14 [0,49; 2,60]; 0,7553        |
| Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0500)                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                             |                  |                             |                                  |
| Gleichzeitig mit der Chemotherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 38/500<br>(7,6) | NE<br>[NE; NE]              | 85/505<br>(16,8) | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,51 [0,35; 0,74]; 0,0005</b> |
| Sequenziell zu der Chemotherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 24/307<br>(7,8) | NE<br>[NE; NE]              | 29/303<br>(9,6)  | NE<br>[NE; NE]              | 0,98 [0,56; 1,68]; 0,9299        |
| <b>PT Lymphödem (aus der SOC Gefäßerkrankungen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                             |                  |                             |                                  |
| Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0323)                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                             |                  |                             |                                  |
| Gleichzeitig mit der Chemotherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2/500<br>(0,4)  | NE<br>[NE; NE]              | 16/505<br>(3,2)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>0,15 [0,02; 0,54]; 0,0039</b> |
| Sequenziell zu der Chemotherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 5/307<br>(1,6)  | NE<br>[NE; NE]              | 5/303<br>(1,7)   | NE<br>[NE; NE]              | 1,28 [0,35; 4,61]; 0,6977        |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse |                 |                             |                  |                             |                                  |

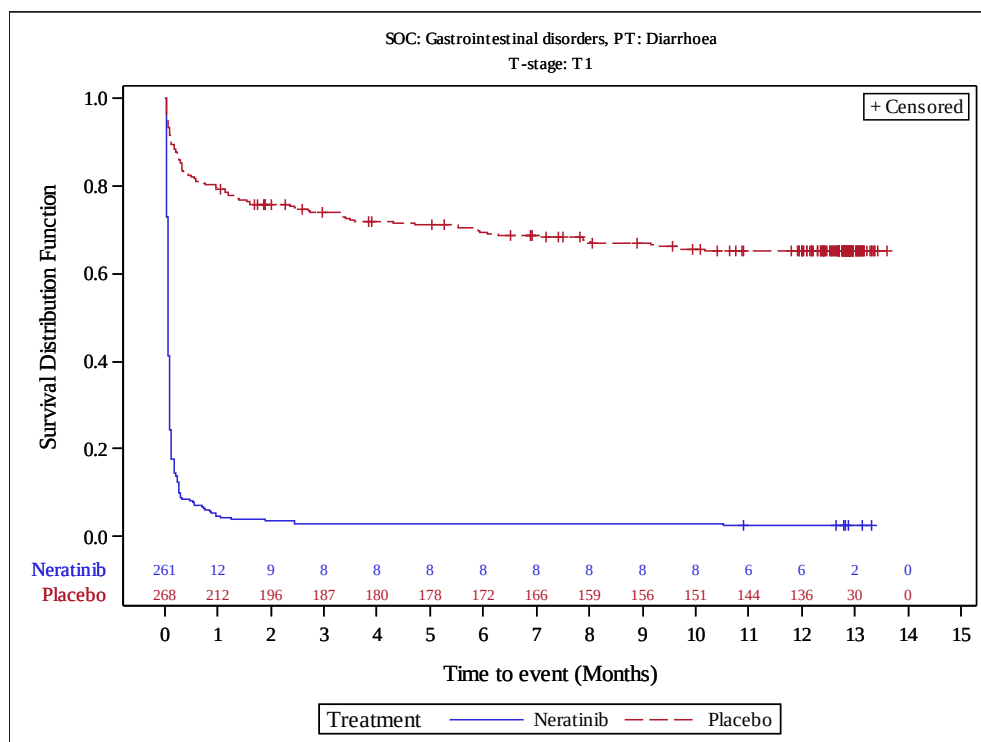


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe T-Stadium T1 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

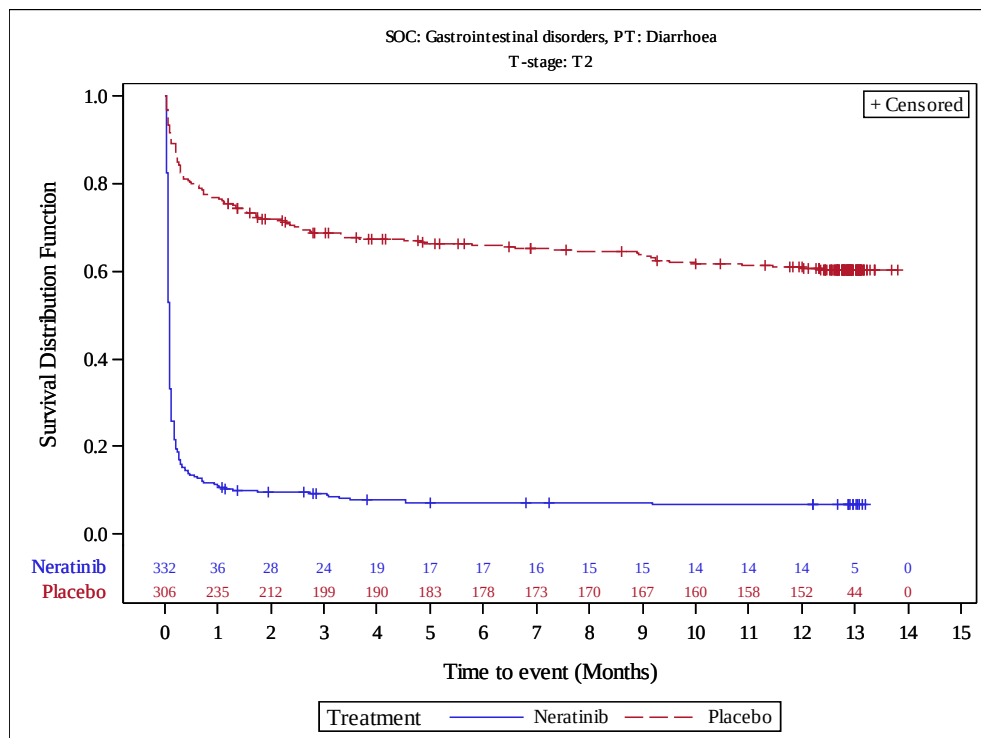


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe T-Stadium T2 – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

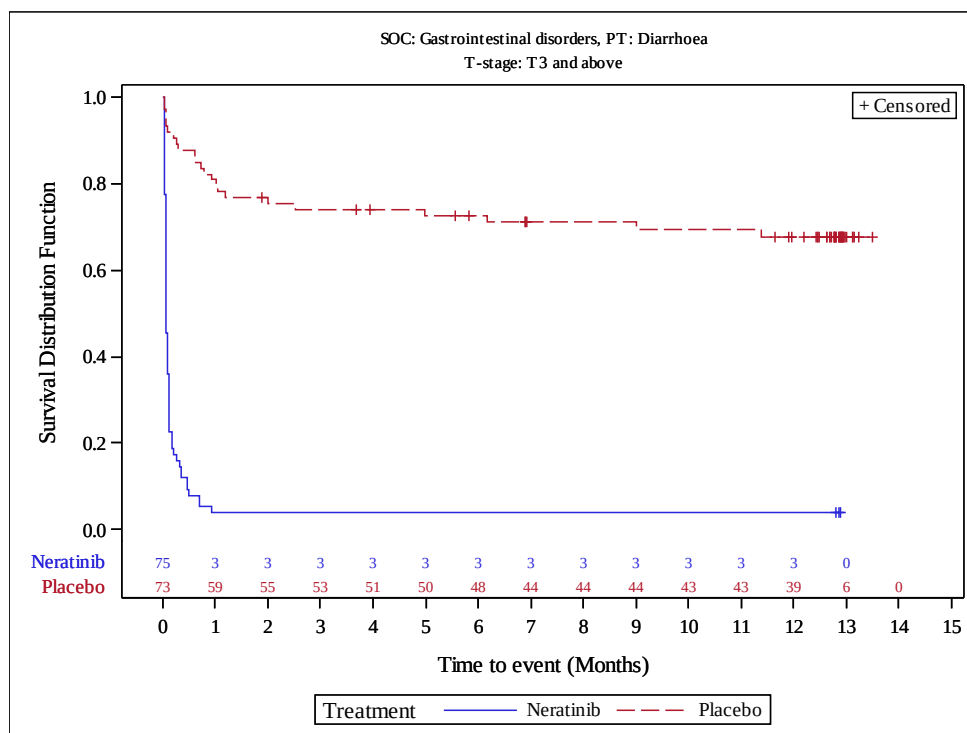


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe T-  
Stadium  $\geq T3$  – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014,  
Safety-Population)

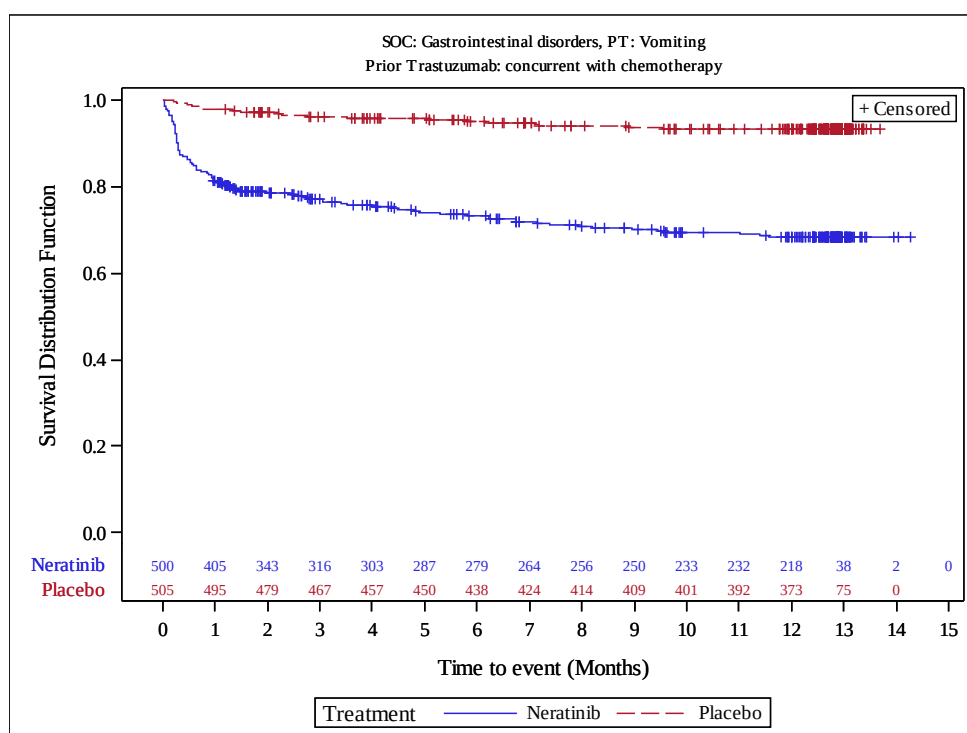


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Erbrechen – Subgruppe Art der  
Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der  
Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt  
07.07.2014, Safety-Population)

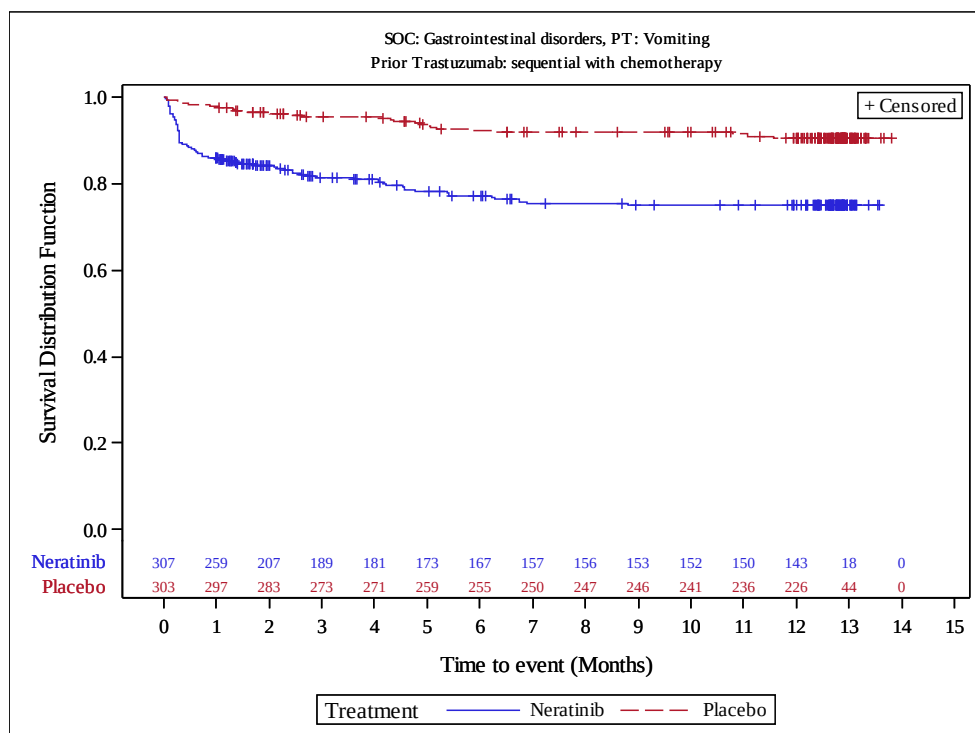


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Erbrechen – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

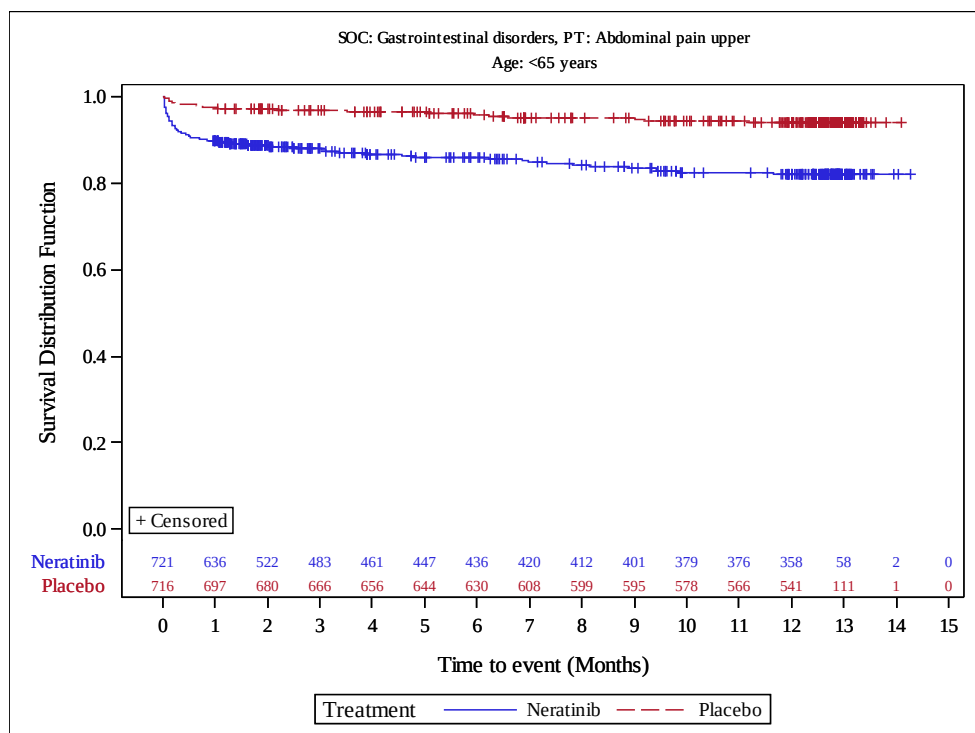


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen Oberbauch – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

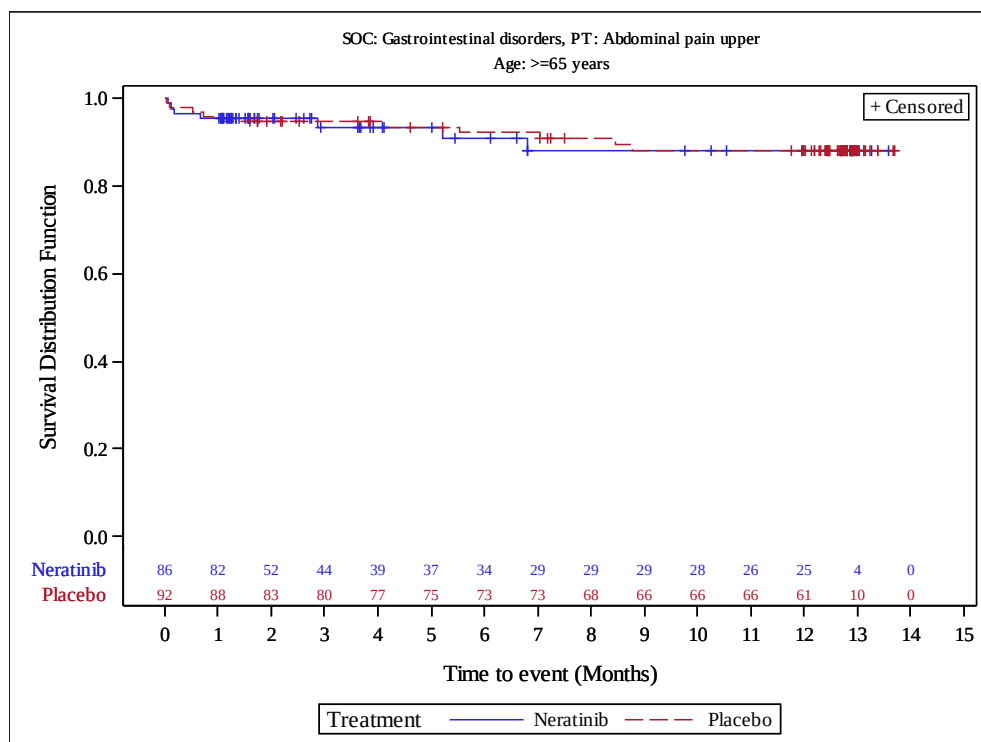


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schmerzen Oberbauch – Subgruppe Alter  $\geq 65$  Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

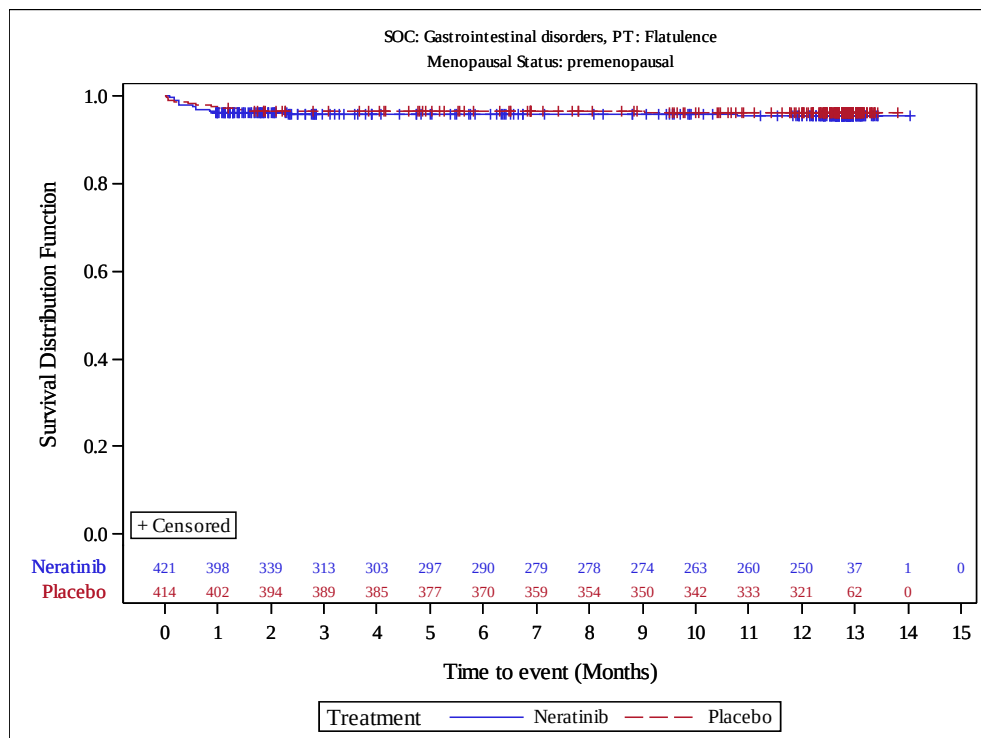


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz – Subgruppe Menopausenstatus prämenopausal – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

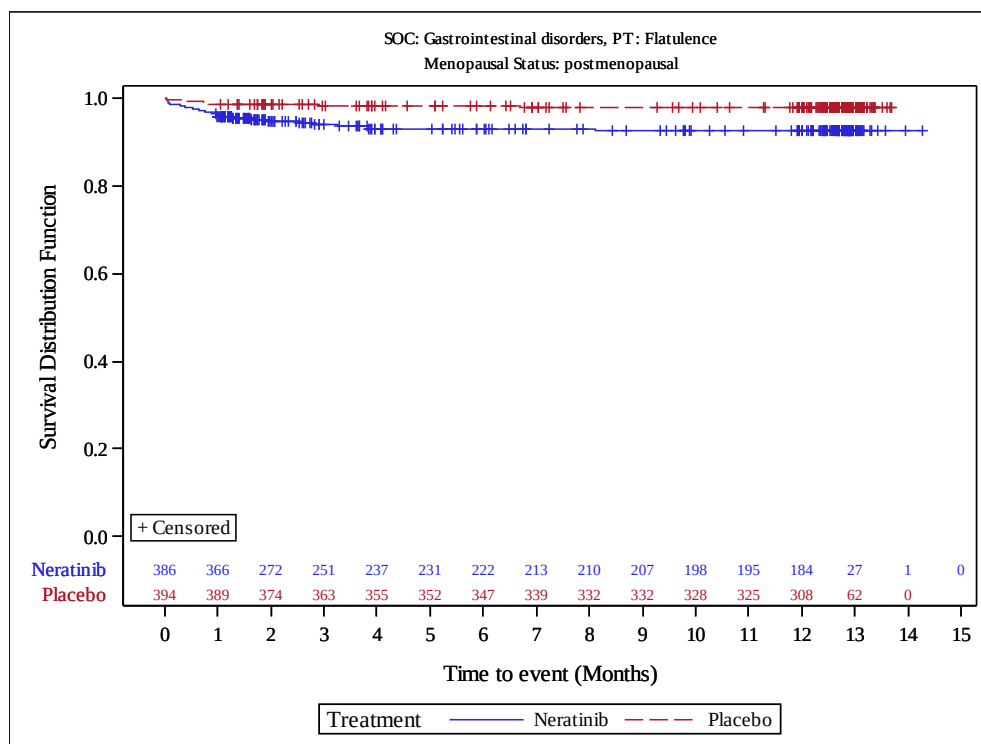


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz – Subgruppe Menopausenstatus postmenopausal – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

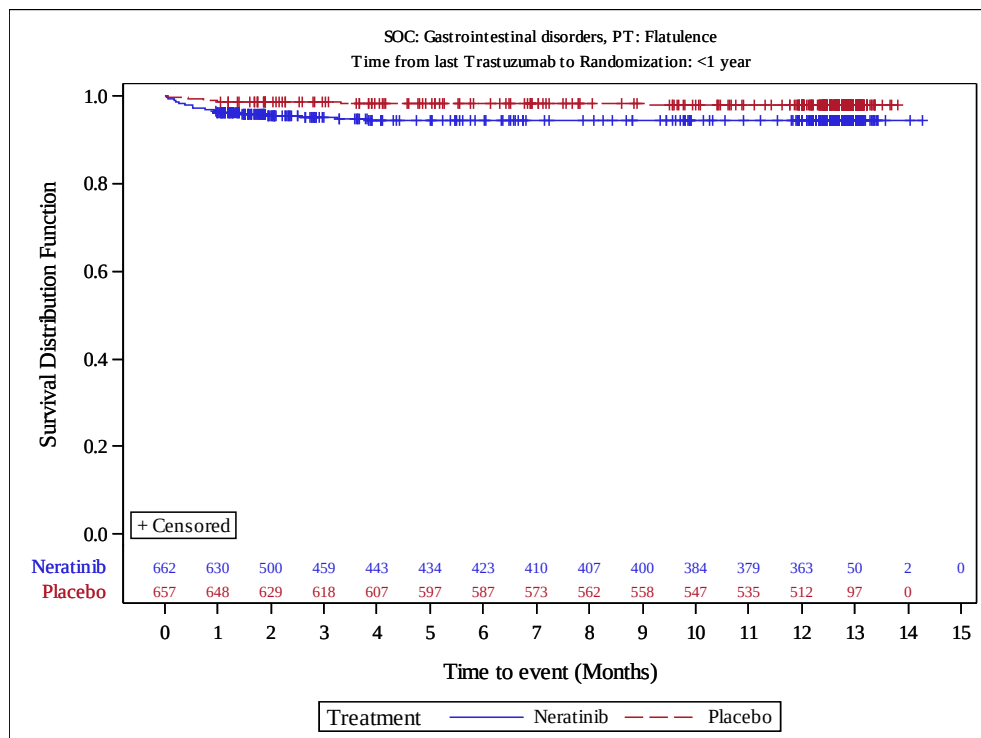


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

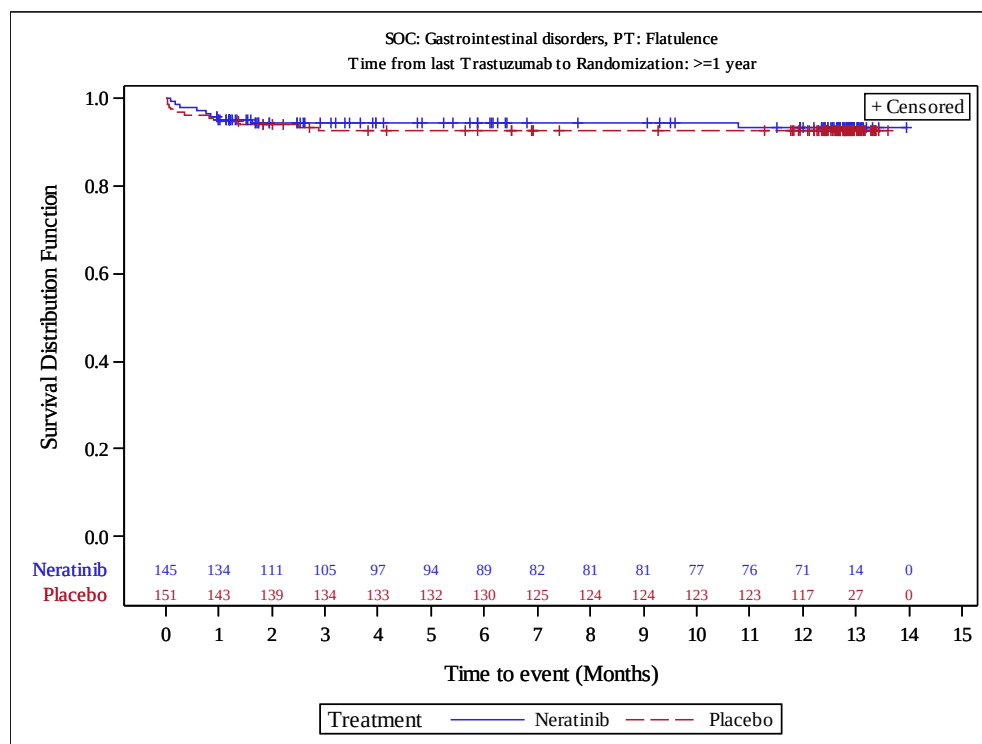


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Flatulenz – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung  $\geq 1$  Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

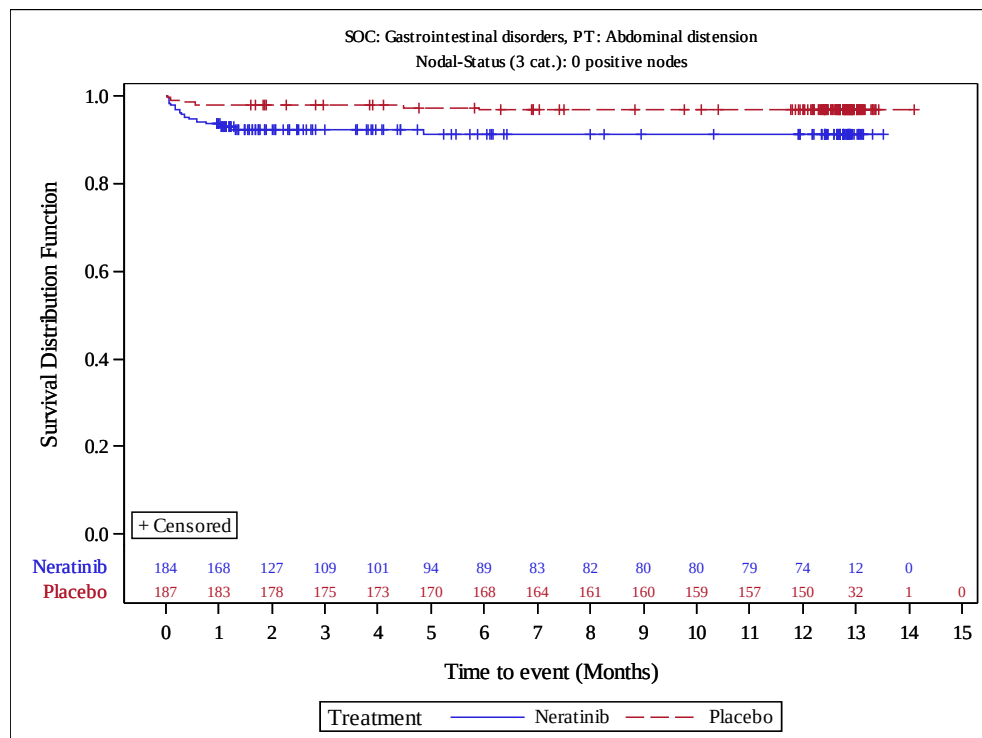


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Bauch aufgetrieben – Subgruppe Nodal-Status 0 positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



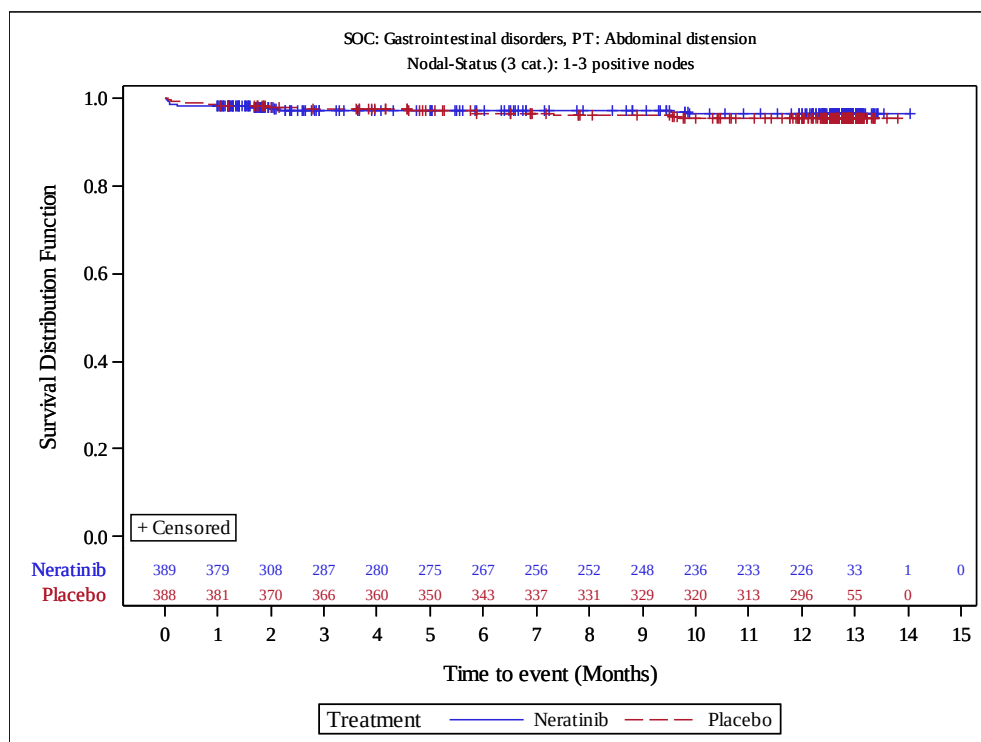


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Bauch aufgetrieben – Subgruppe Nodal-Status 1-3 positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

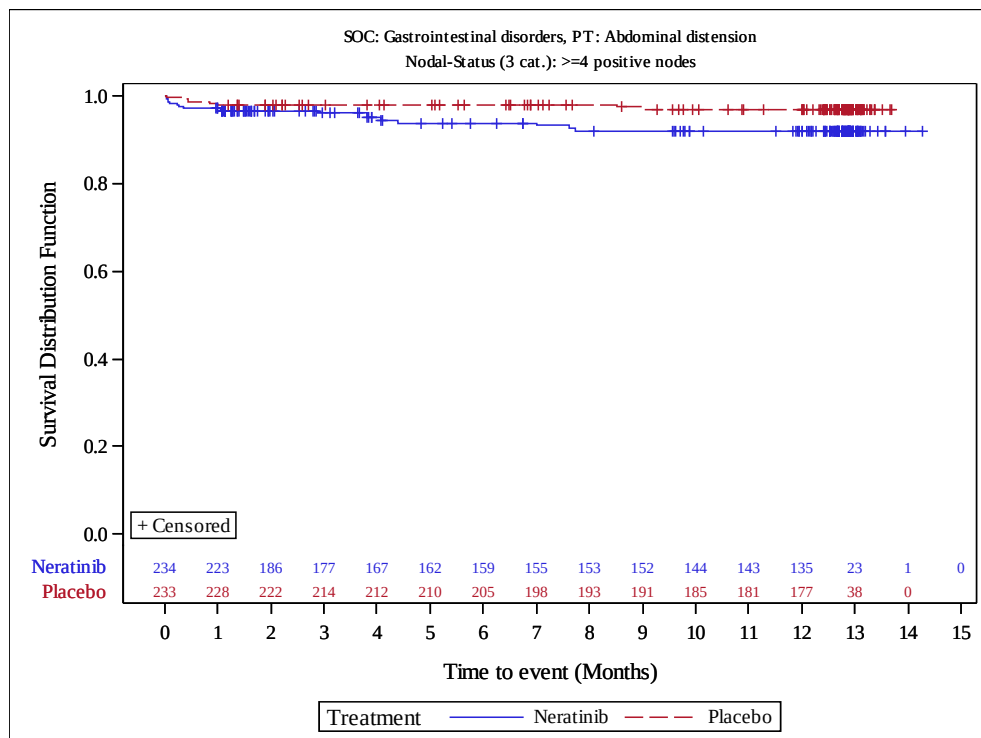


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Bauch aufgetrieben – Subgruppe Nodal-Status  $\geq 4$  positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

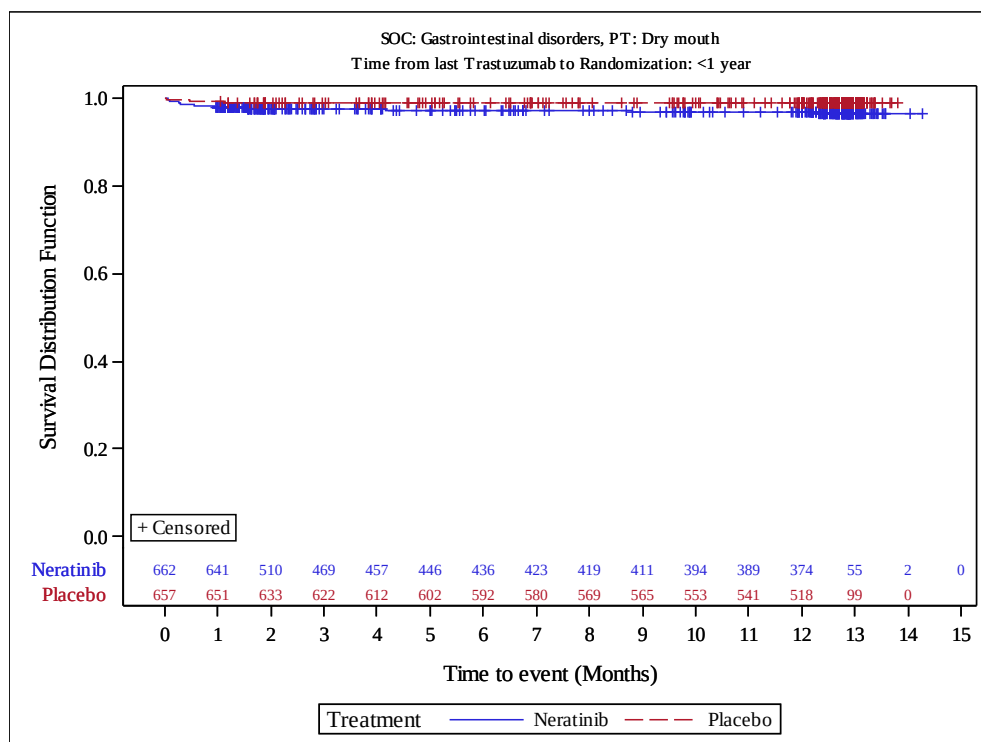


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Mundtrockenheit – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

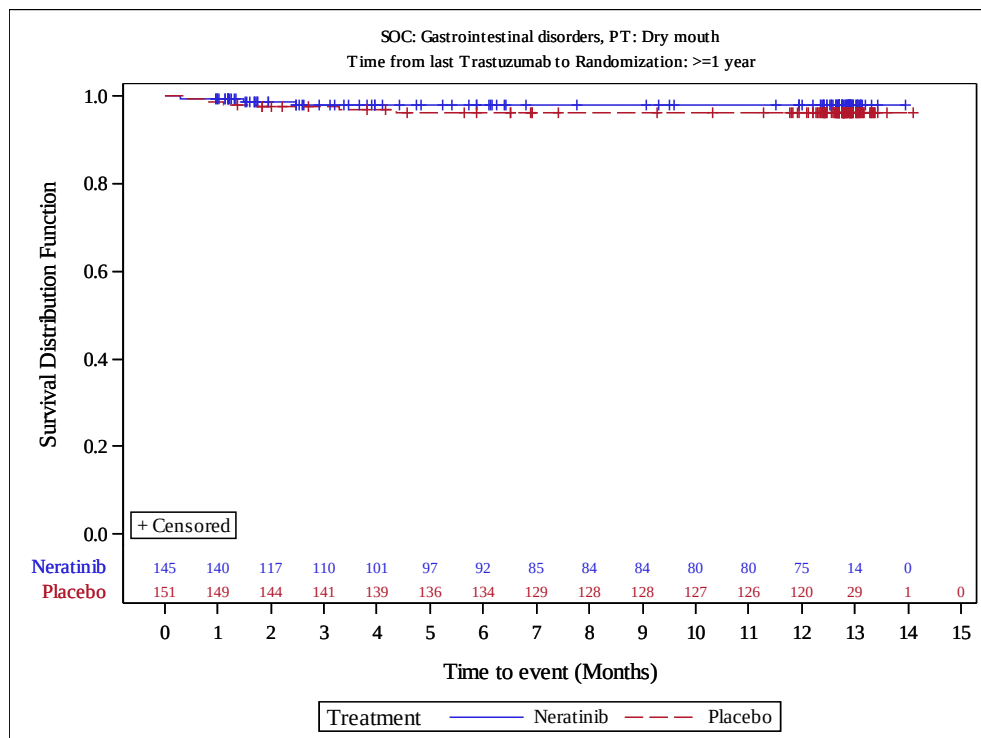


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Mundtrockenheit – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung ≥1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

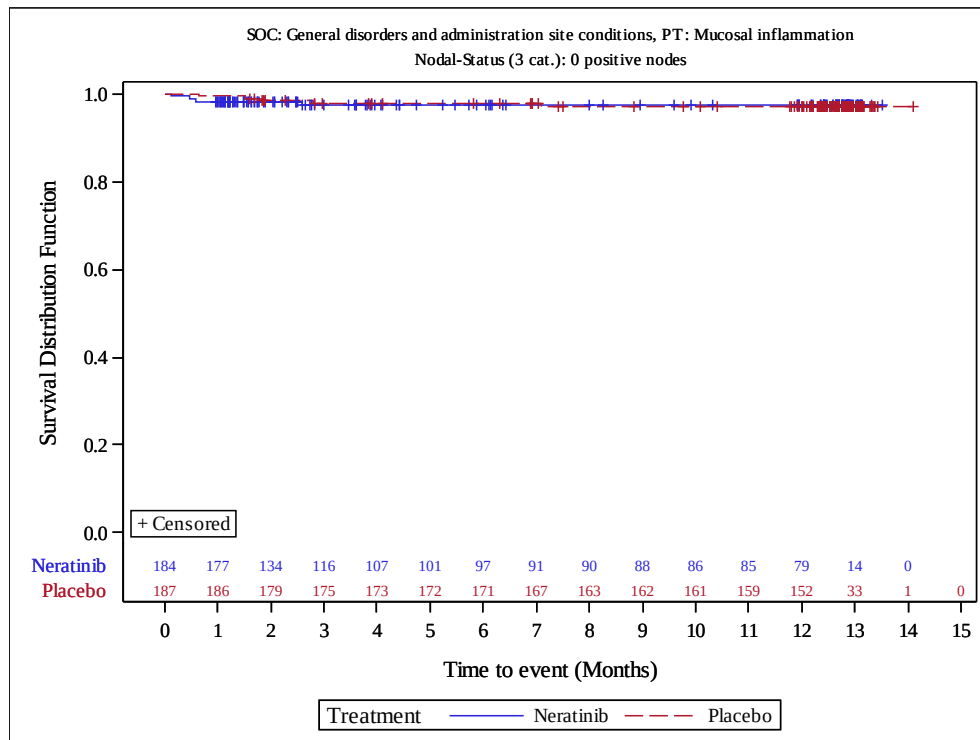


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schleimhautentzündung – Subgruppe Nodal-Status 0 positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

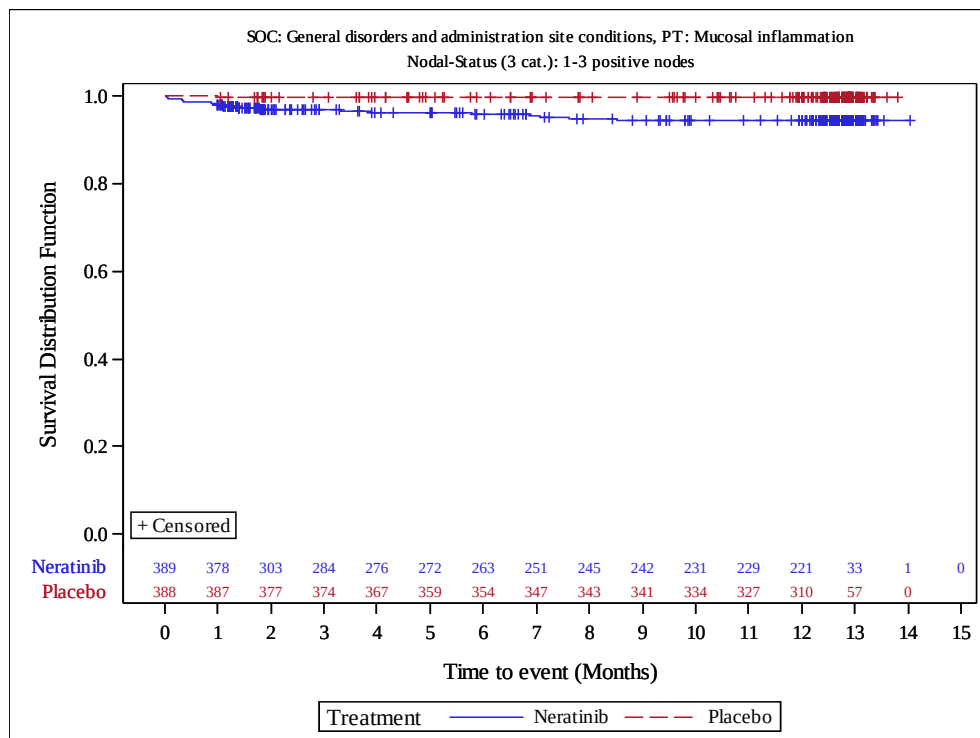


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schleimhautentzündung – Subgruppe Nodal-Status 1-3 positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

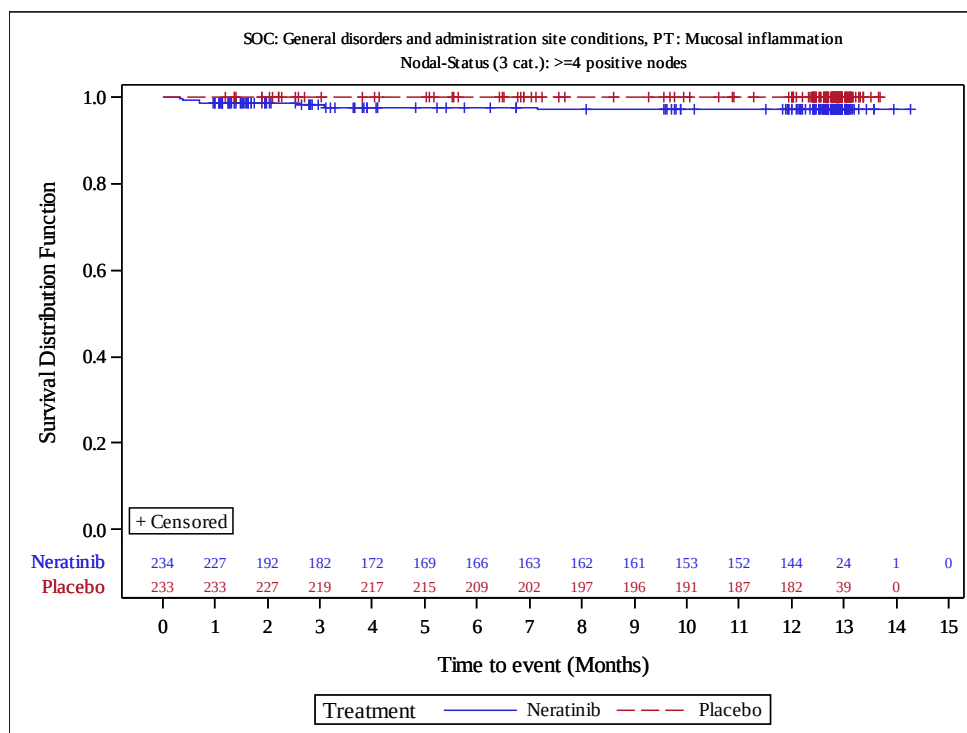


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Schleimhautentzündung – Subgruppe Nodal-Status  $\geq 4$  positive Lymphknoten – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

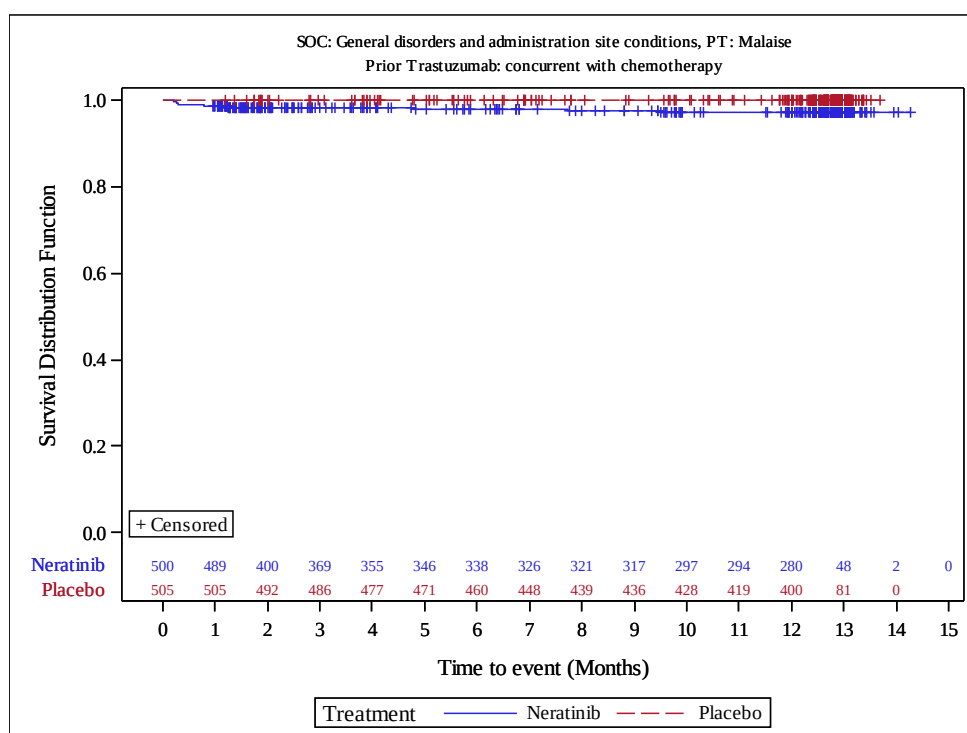


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Unwohlsein – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

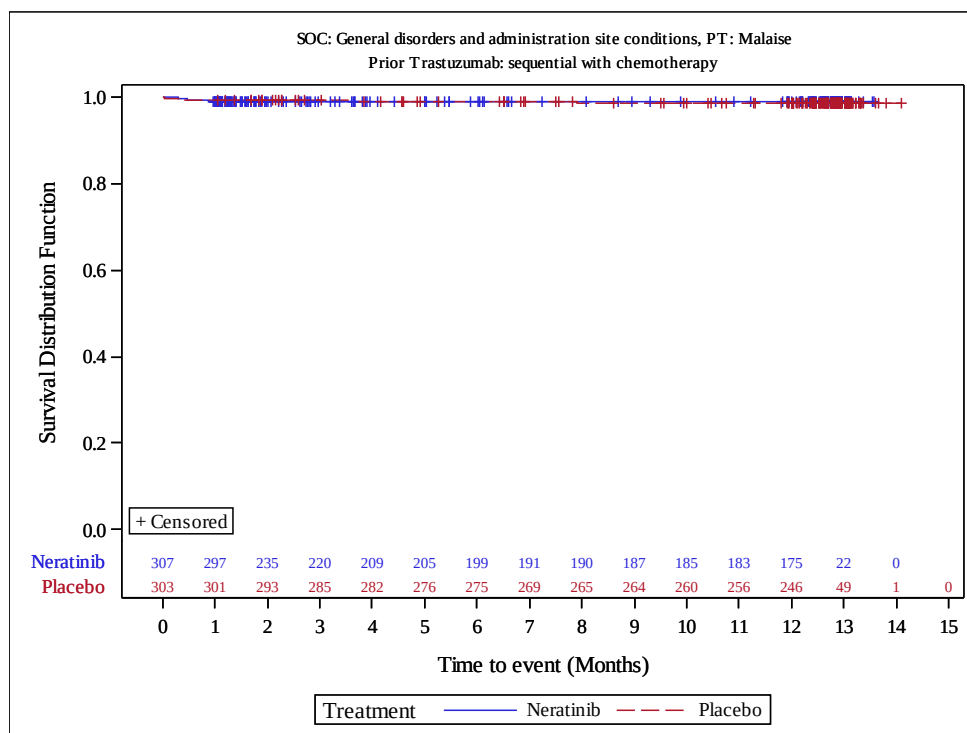


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Unwohlsein – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

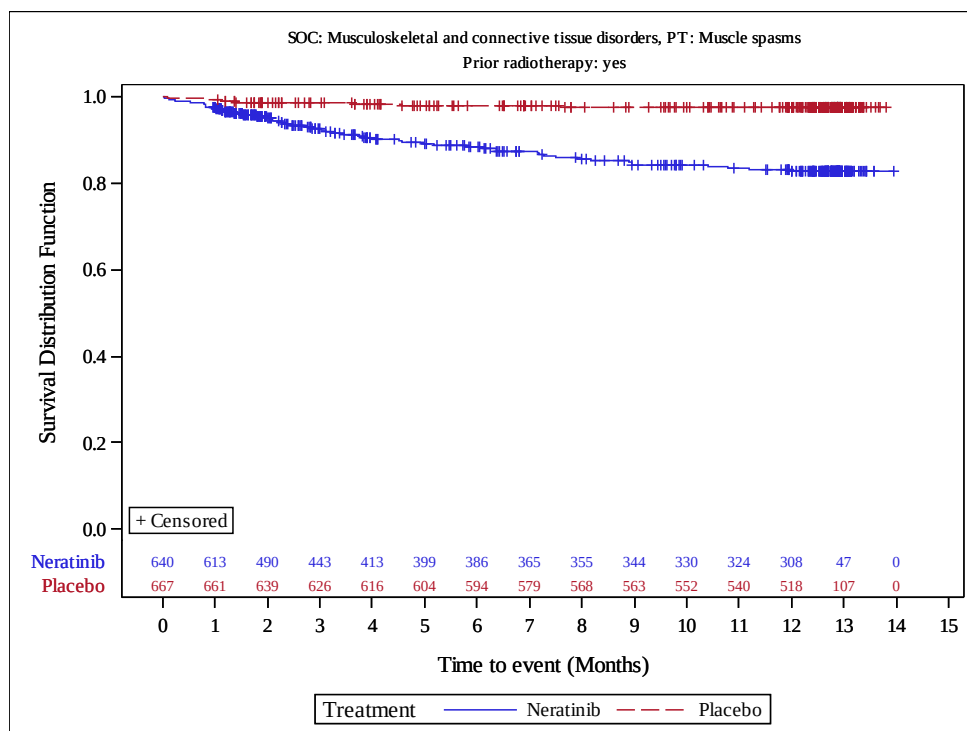


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Muskelspasmen – Subgruppe vorangegangene Radiotherapie ja – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

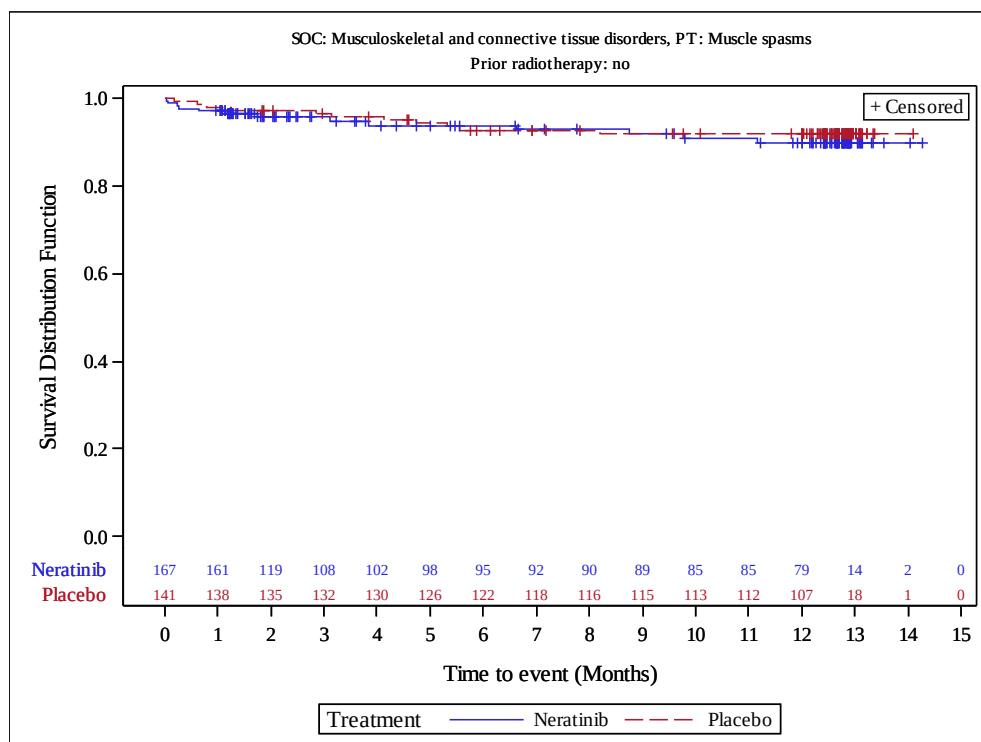


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Muskelspasmen – Subgruppe vorangegangene Radiotherapie nein – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

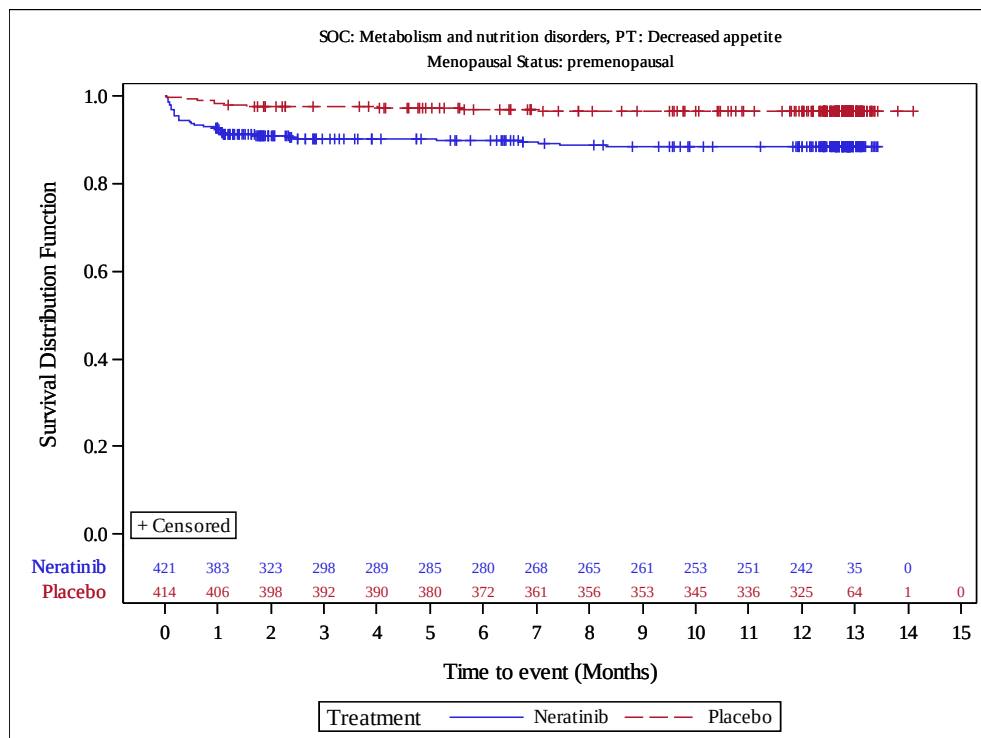


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Appetit vermindert – Subgruppe Menopausenstatus prämenopausal – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

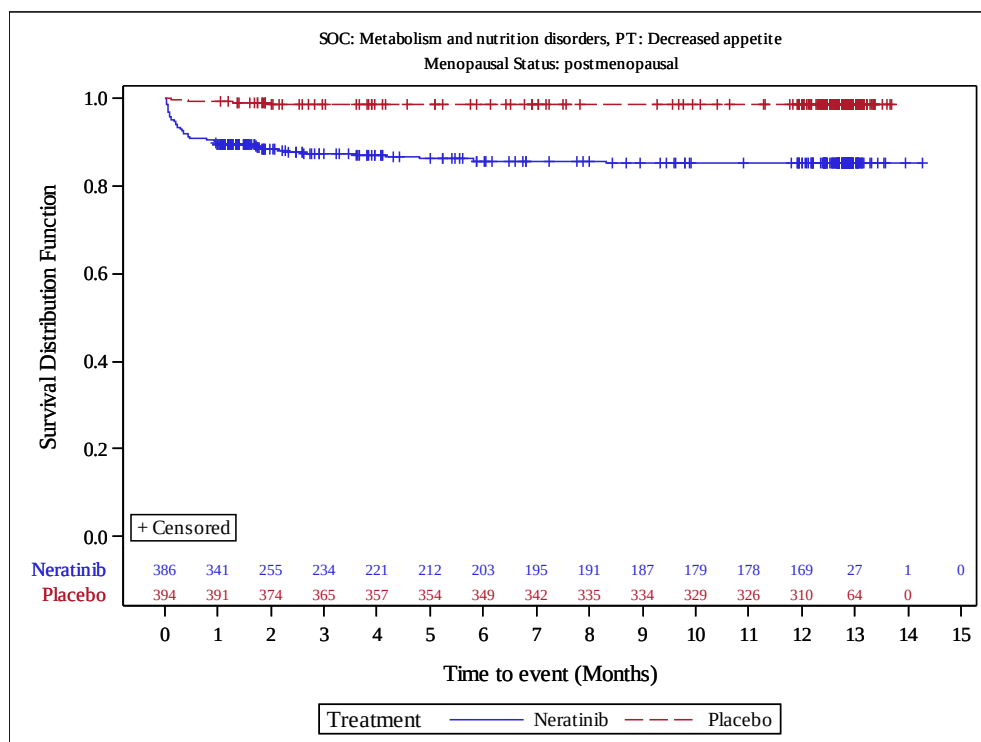


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Appetit vermindert – Subgruppe Menopausenstatus postmenopausal – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

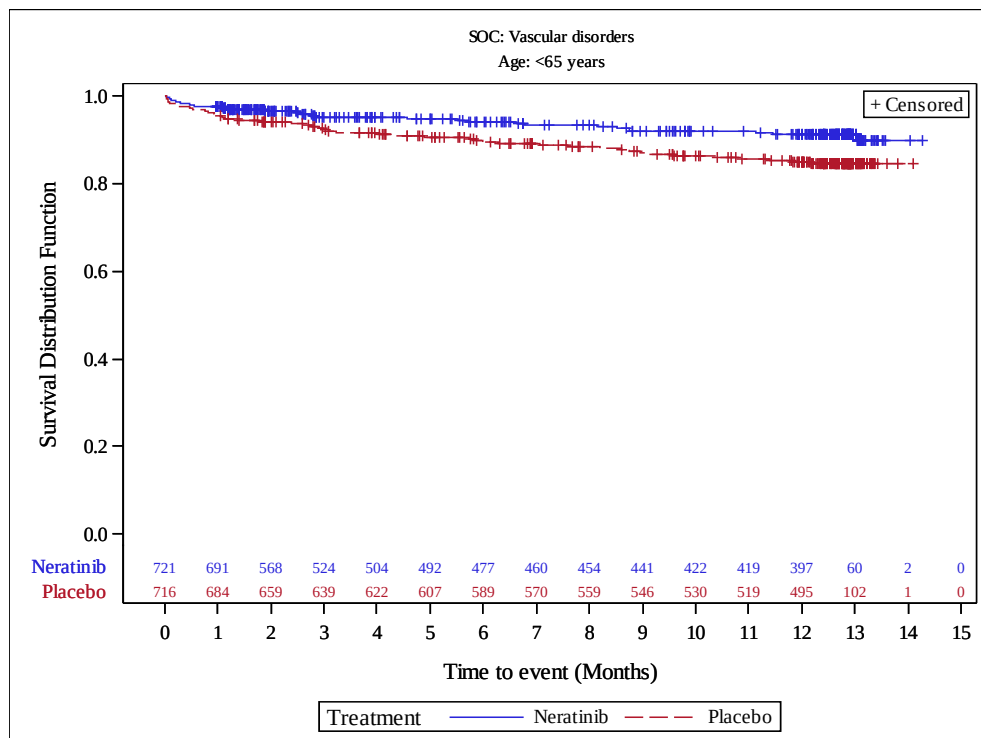


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Alter <65 Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

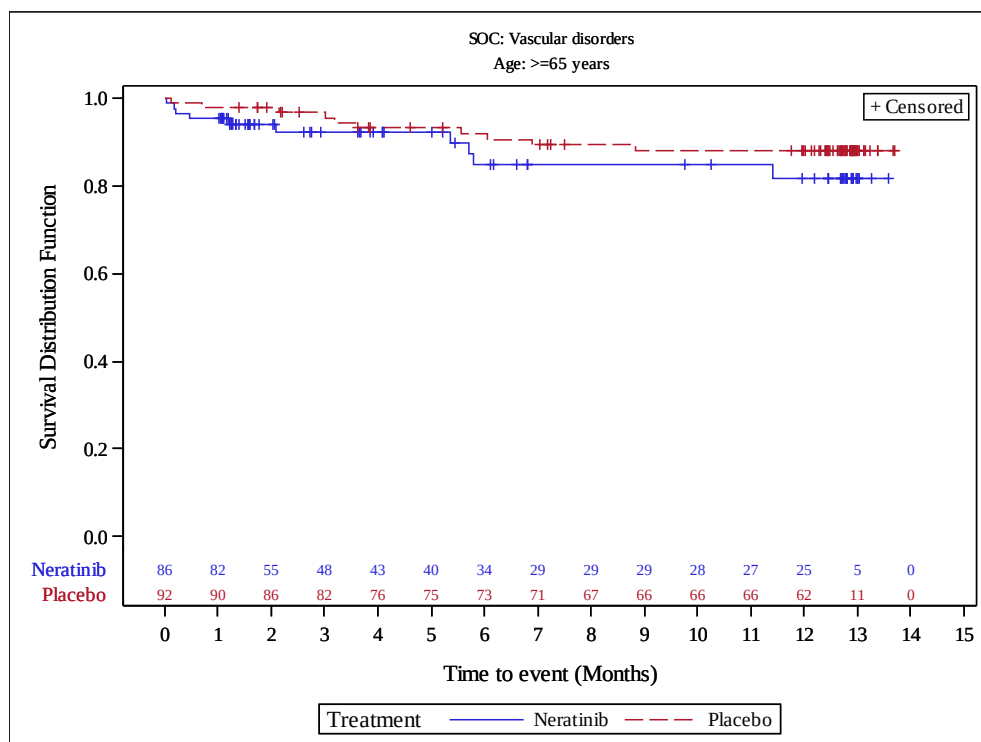


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Alter  $\geq 65$  Jahre – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

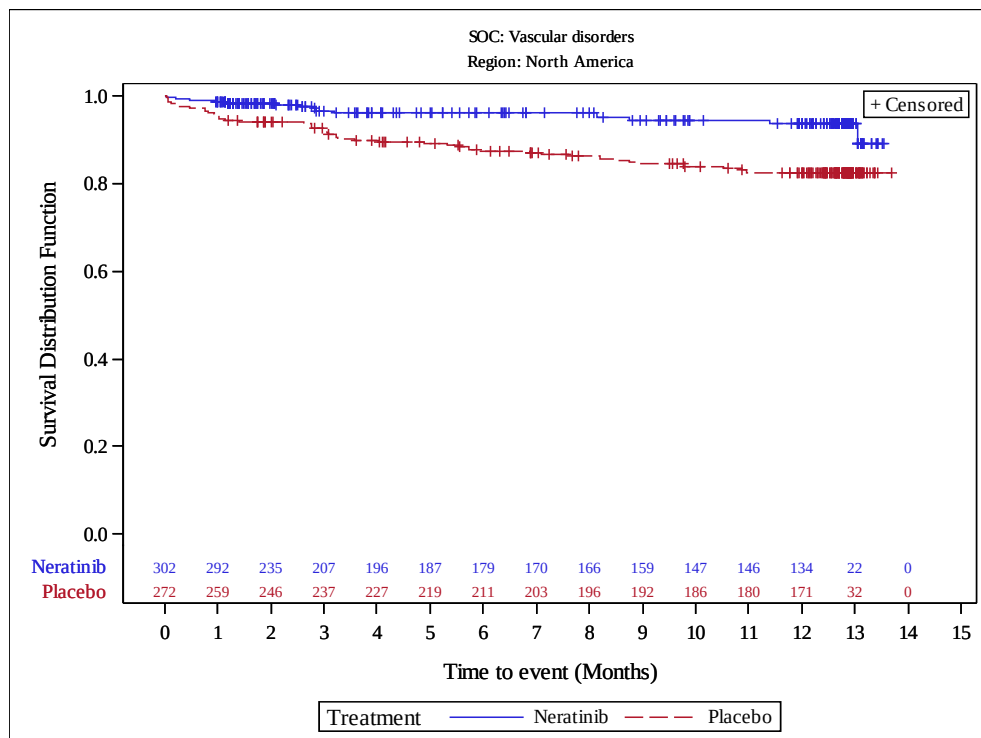


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Region Nordamerika – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



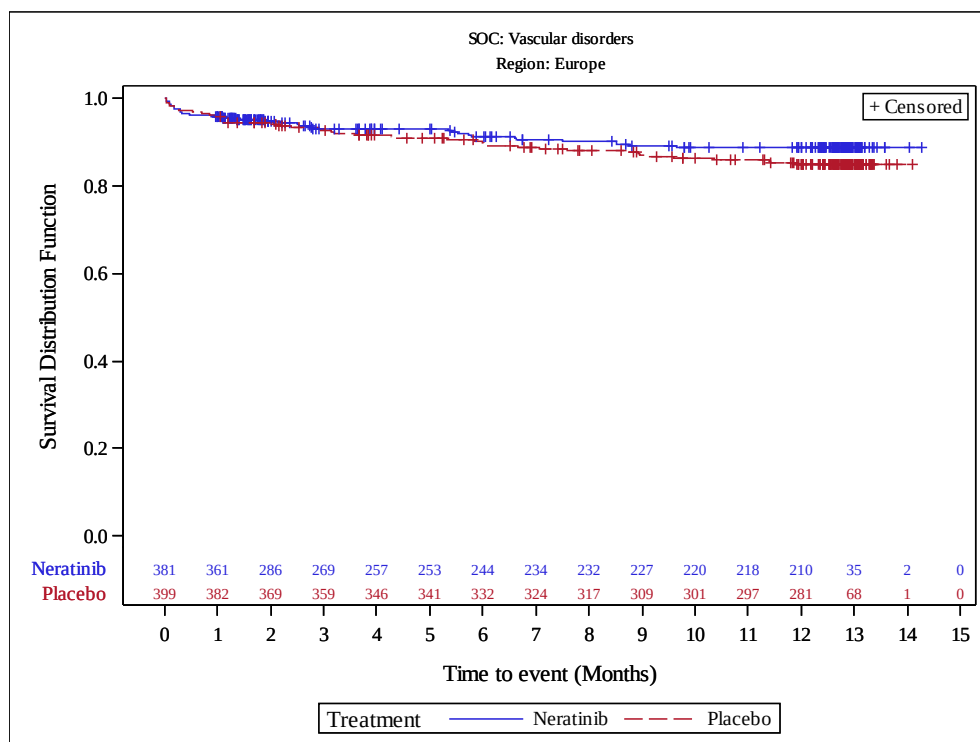


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Region West- und Osteuropa – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

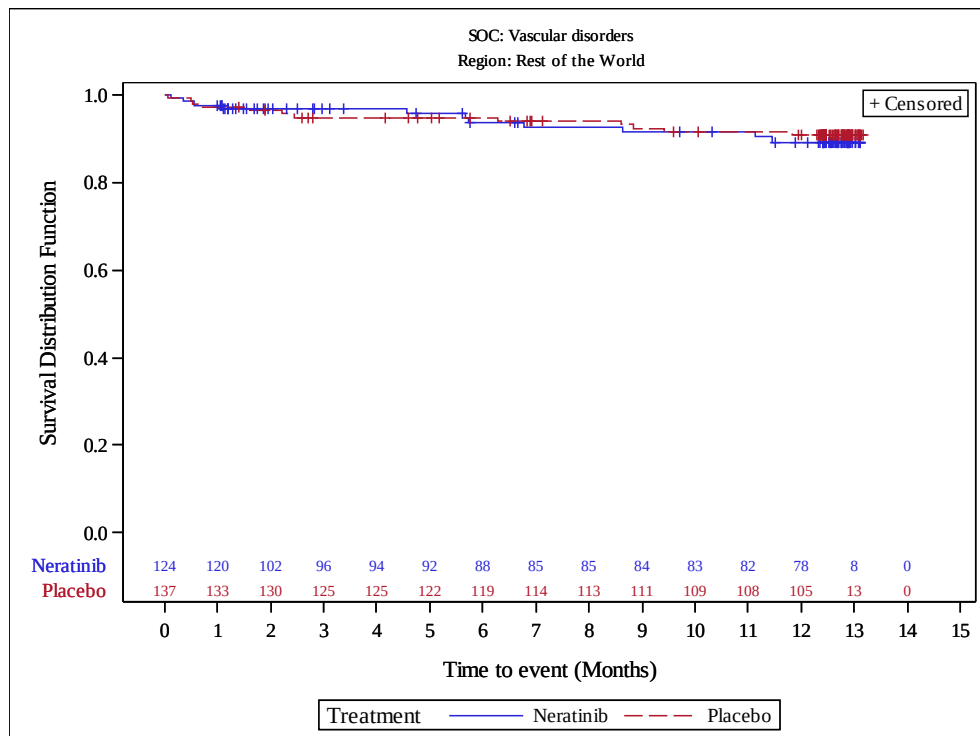


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Region Rest der Welt – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

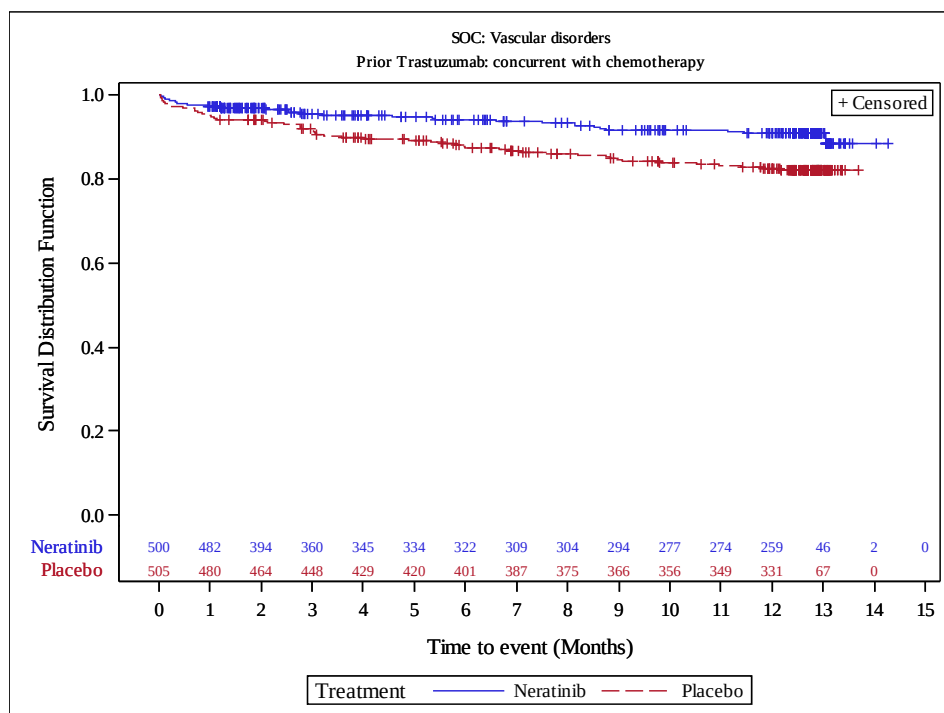


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

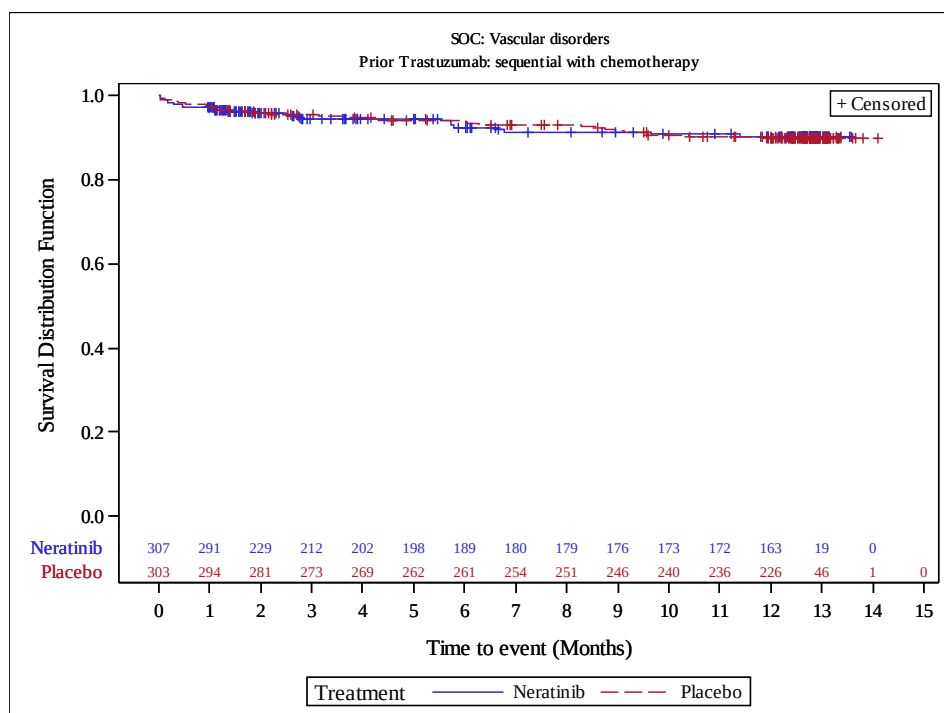


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Gefäßerkrankungen – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

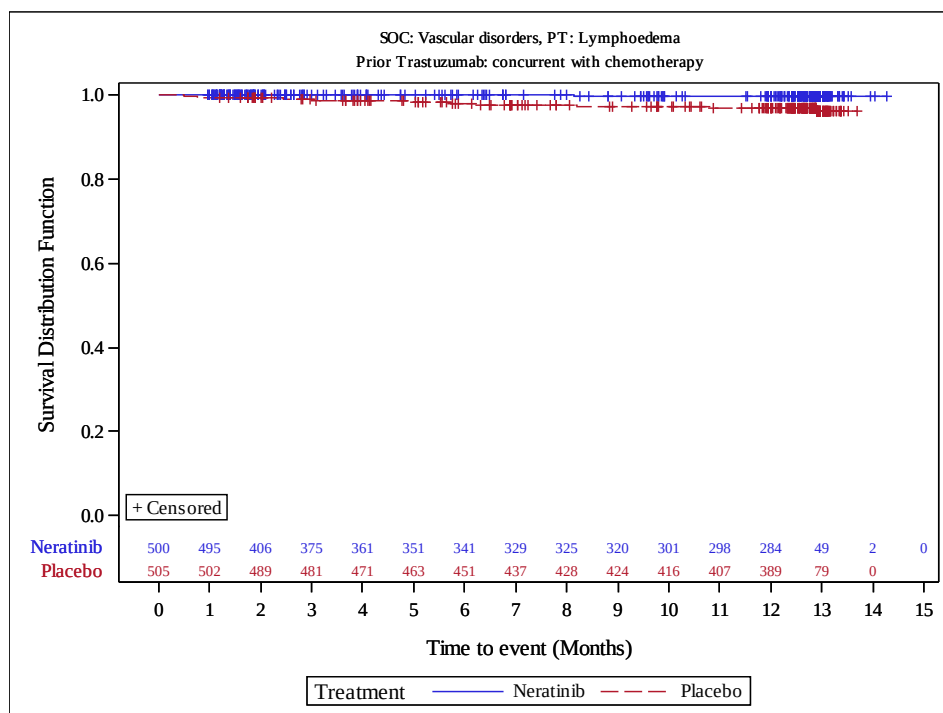


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Lymphödem – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

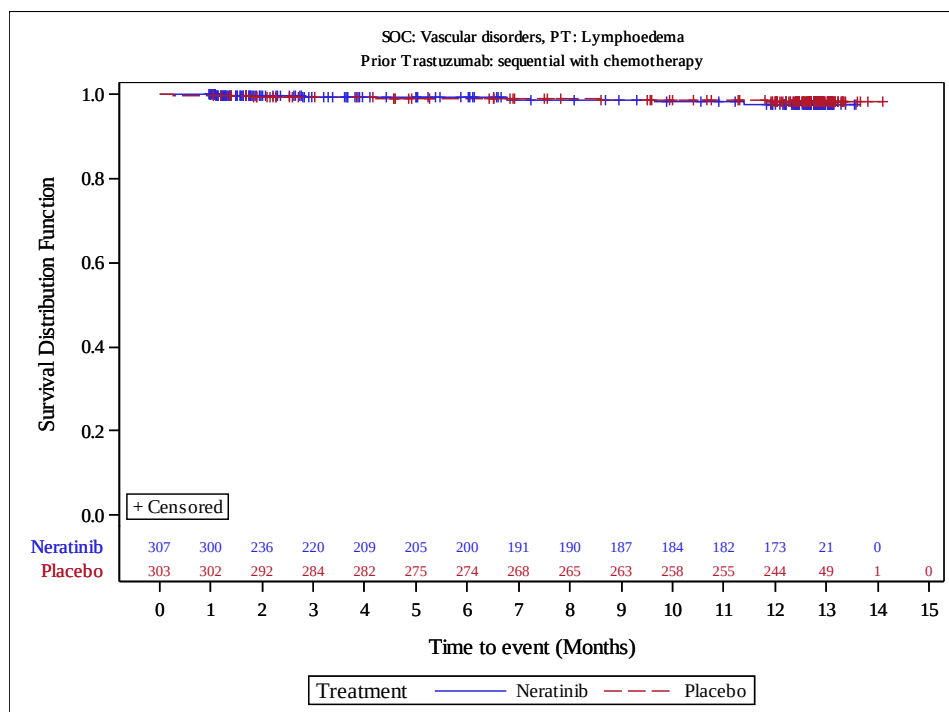


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für UE mit dem PT Lymphödem – Subgruppe Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

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

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Neratinib       |                             | Placebo        |                             | Behandlungsunterschied              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)        | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>    |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |                             |                |                             |                                     |
| Vorangegangene Radiotherapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,0292)                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |                             |                |                             |                                     |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 15/640<br>(2,3) | NE<br>[NE; NE]              | 1/667<br>(0,1) | NE<br>[NE; NE]              | <b>17,80 [3,60; 321,99]; 0,0001</b> |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3/167<br>(1,8)  | NE<br>[NE; NE]              | 3/141<br>(2,1) | NE<br>[NE; NE]              | 1,00 [0,18; 5,44]; 0,9986           |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; SOC: Systemorganklasse |                 |                             |                |                             |                                     |

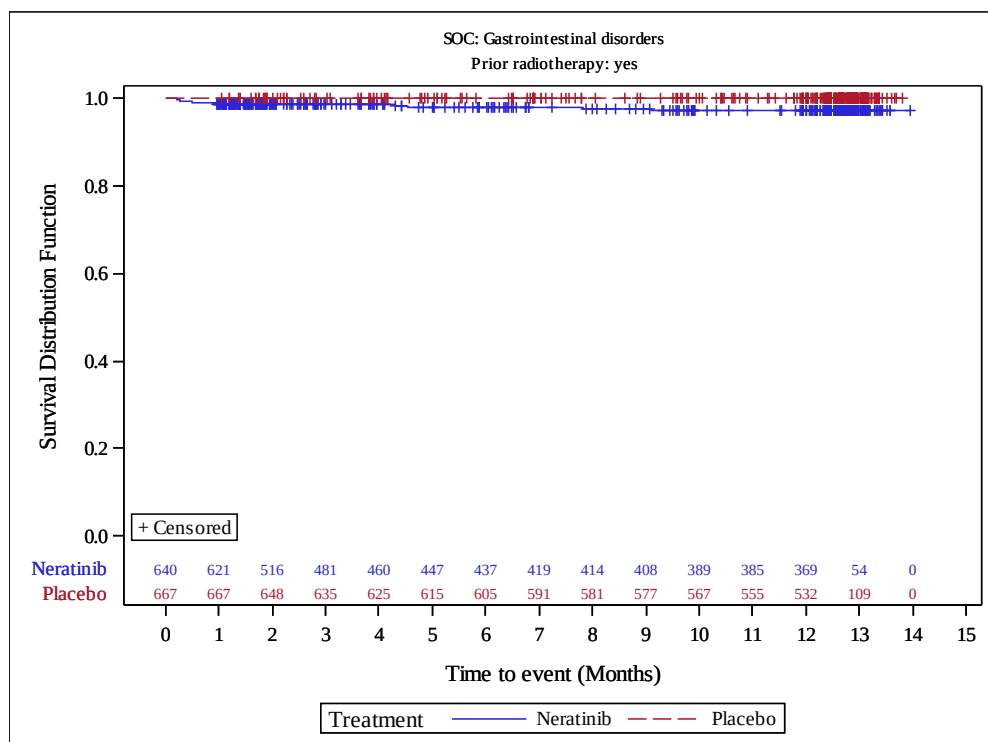


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe vorangegangene Radiotherapie ja – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

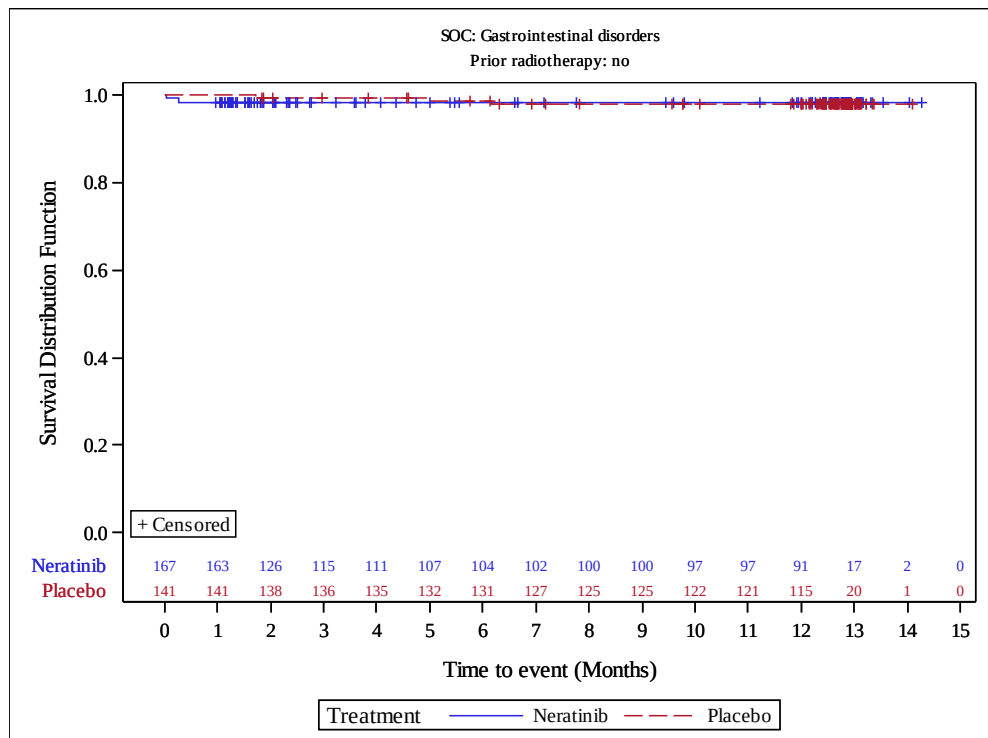


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe vorangegangene Radiotherapie nein – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| ExteNET                                                                                              | Neratinib         |                             | Placebo         |                             | Behandlungsunterschied                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                      | n/N (%)           | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%)         | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>         |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                   |                   |                             |                 |                             |                                          |
| Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0072) |                   |                             |                 |                             |                                          |
| <1 Jahr                                                                                              | 280/662<br>(42,3) | NE<br>[NE; NE]              | 14/657<br>(2,1) | NE<br>[NE; NE]              | <b>27,10 [16,47; 48,66]; &lt;0,0001</b>  |
| ≥1 Jahr                                                                                              | 60/145<br>(41,4)  | NE<br>[6,8; NE]             | 10/151<br>(6,6) | NE<br>[NE; NE]              | <b>8,60 [4,60; 17,91]; &lt;0,0001</b>    |
| <b>PT Diarrhoe (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>                             |                   |                             |                 |                             |                                          |
| Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0198) |                   |                             |                 |                             |                                          |
| <1 Jahr                                                                                              | 261/662<br>(39,4) | NE<br>[NE; NE]              | 7/657<br>(1,1)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>49,55 [25,29; 116,28]; &lt;0,0001</b> |
| ≥1 Jahr                                                                                              | 57/145<br>(39,3)  | NE<br>[7,4; NE]             | 6/151<br>(4,0)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>13,27 [6,20; 34,49]; &lt;0,0001</b>   |
| <b>PT Erbrechen (aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)</b>                            |                   |                             |                 |                             |                                          |
| Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung (p-Wert des Interaktionstests: 0,0150) |                   |                             |                 |                             |                                          |
| <1 Jahr                                                                                              | 24/662<br>(3,6)   | NE<br>[NE; NE]              | 2/657<br>(0,3)  | NE<br>[NE; NE]              | <b>12,76 [3,79; 79,41]; &lt;0,0001</b>   |
| ≥1 Jahr                                                                                              | 2/145<br>(1,4)    | NE<br>[NE; NE]              | 3/151<br>(2,0)  | NE<br>[NE; NE]              | 0,86 [0,11; 5,24]; 0,8737                |

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

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Neratinib |                             | Placebo |                             | Behandlungsunterschied           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------|---------|-----------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N (%)   | Median (Monate)<br>[95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate)<br>[95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p&lt;0,05) sind im Fettdruck dargestellt.</b><br>a: HR [95%-KI] aus nicht-stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse |           |                             |         |                             |                                  |

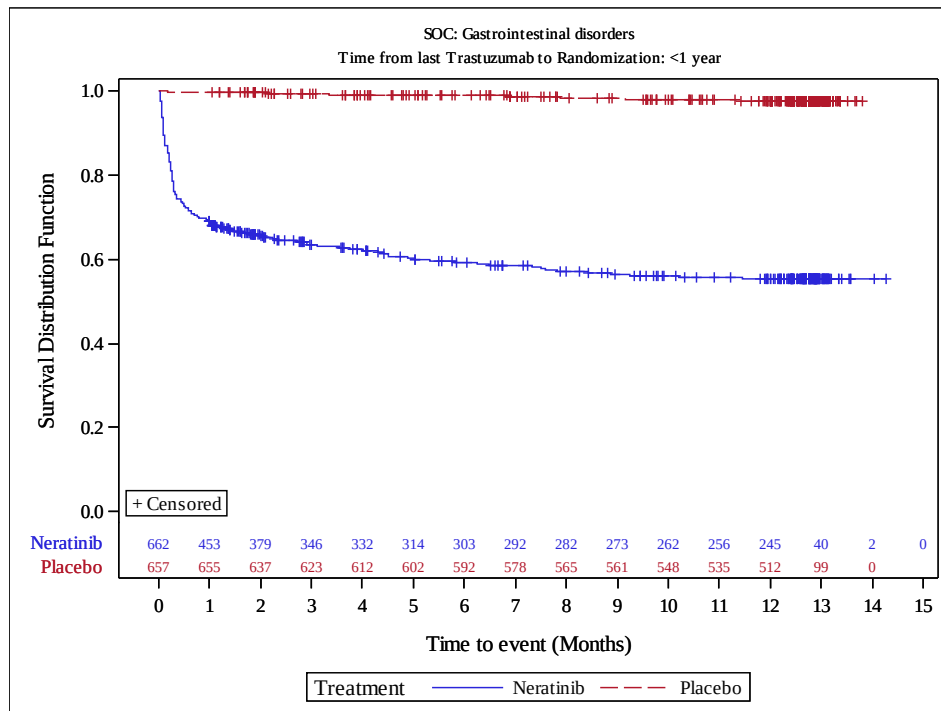


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

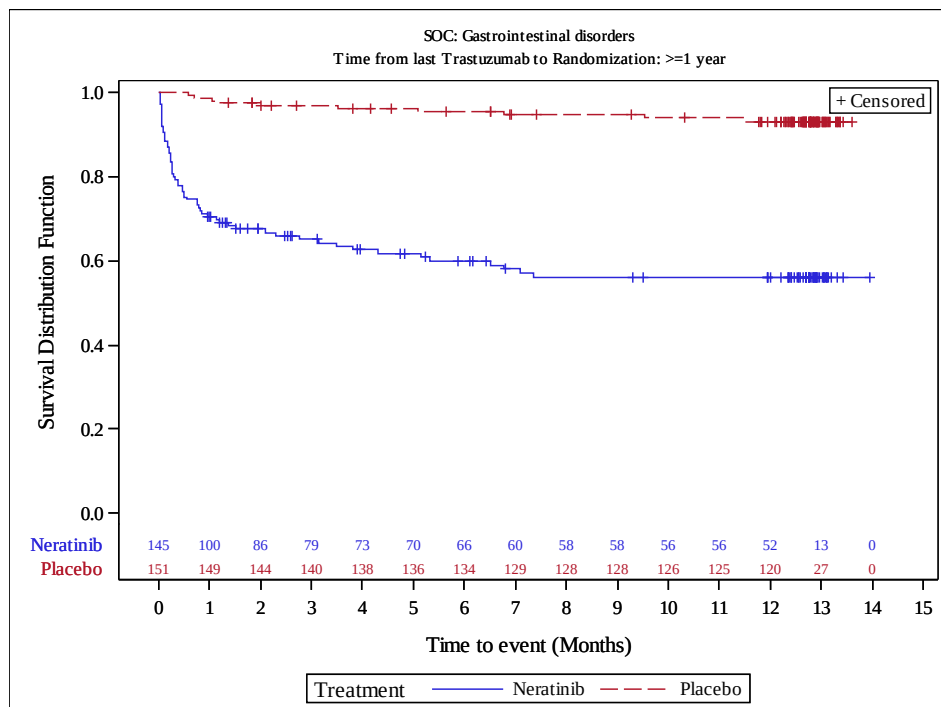


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung ≥1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)



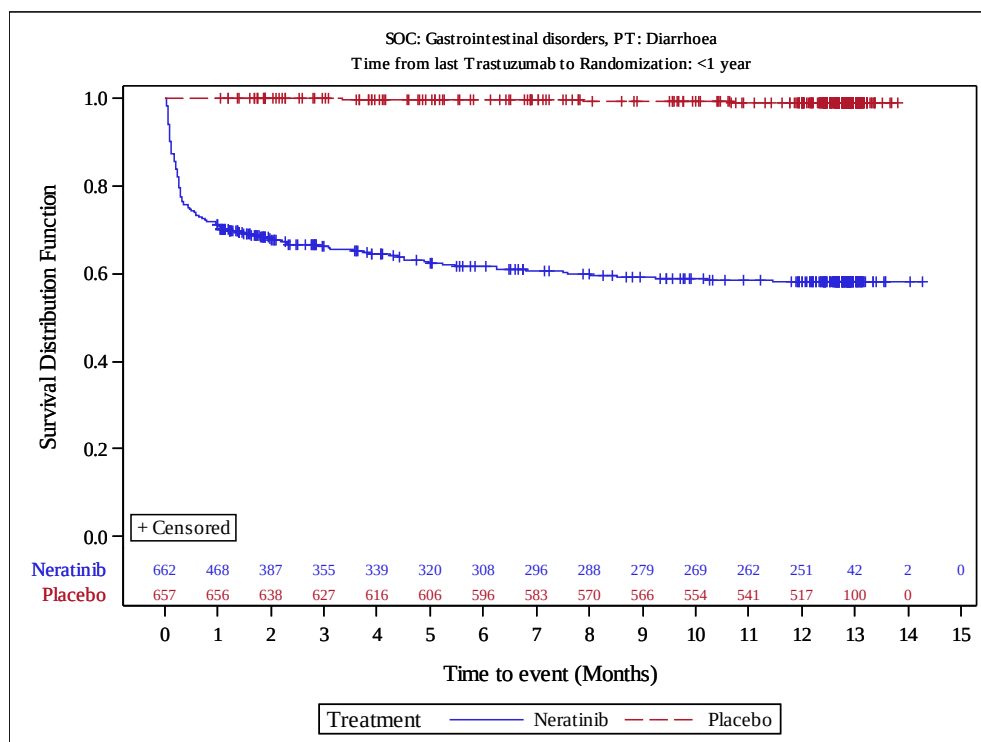


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

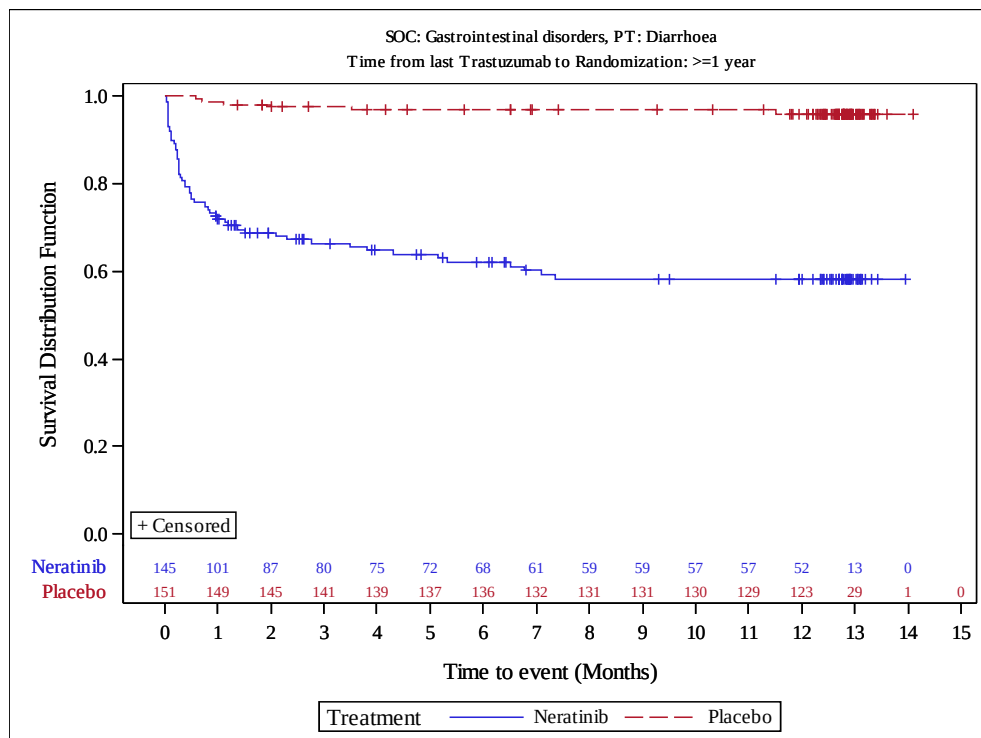


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Diarrhoe – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung ≥1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

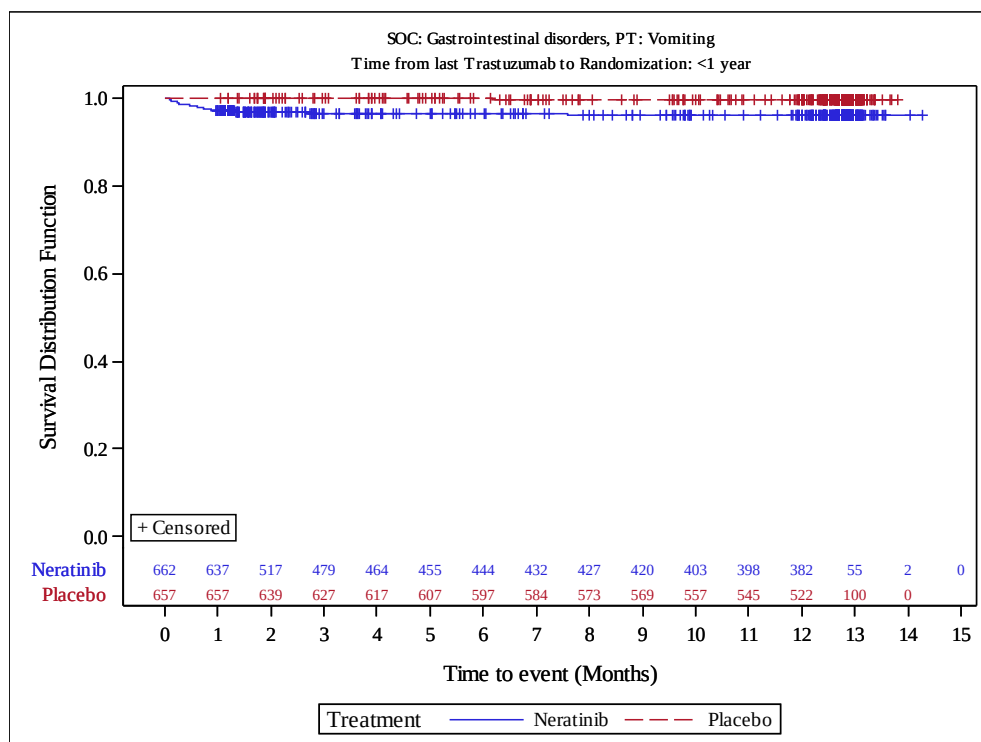


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Erbrechen – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung <1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

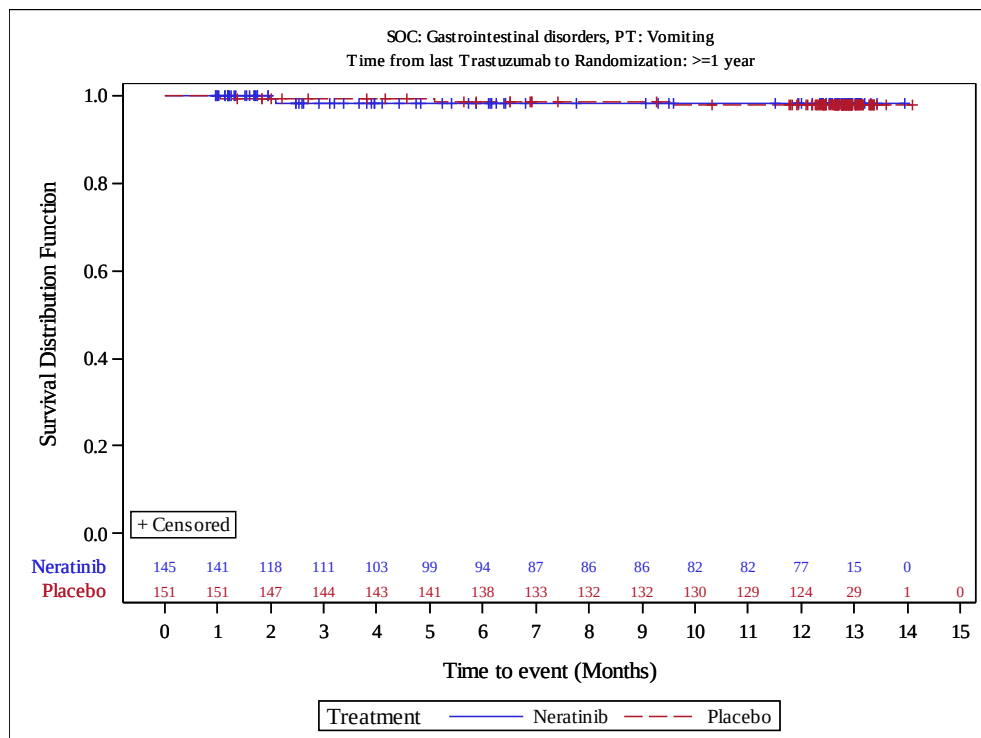


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE mit dem PT Erbrechen – Subgruppe Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung ≥1 Jahr – aus RCT mit dem zbAM (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

**Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse**

Hinsichtlich der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse wurde im Interaktionstest lediglich für jegliche UE sowie für schwere UE statistische Signifikanz festgestellt.

***Jegliche unerwünschte Ereignisse***

Für die Region wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt ( $p=0,0014$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen aus Nordamerika (HR [95%-KI]: 2,39 [2,00; 2,87];  $p<0,0001$ ), der Subgruppe der Patientinnen aus West- und Osteuropa (HR [95%-KI]: 2,91 [2,47; 3,42];  $p<0,0001$ ), als auch in der Subgruppe der Patientinnen aus dem Rest der Welt (HR [95%-KI]: 4,20 [3,08; 5,77];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazit-relevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für alle drei Gruppen gleichgerichtet sind.

Für das T-Stadium wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt ( $p=0,0391$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen mit T-Stadium T1 (HR [95%-KI]: 3,08 [2,52; 3,76];  $p<0,0001$ ), der Subgruppe der Patientinnen mit T-Stadium T2 (HR [95%-KI]: 2,49 [2,10; 2,96];  $p<0,0001$ ), als auch in der Subgruppe der Patientinnen mit T-Stadium  $\geq T3$  (HR [95%-KI]: 3,45 [2,30; 5,23];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für alle drei Gruppen gleichgerichtet sind.

***Schwere unerwünschte Ereignisse***

Für die Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt ( $p=0,0304$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 7,88 [5,31; 12,15];  $p<0,0001$ ), als auch in der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 4,76 [3,71; 6,19];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Für die Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz festgestellt ( $p=0,0276$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie  $<1$  Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 6,28 [4,92; 8,12];  $p<0,0001$ ), als auch in der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie  $\geq 1$  Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 3,69 [2,41; 5,79];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse wurde im Interaktionstest lediglich für gastro-intestinale Ereignisse statistische Signifikanz festgestellt.

Für gastrointestinale Ereignisse wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf das T-Stadium festgestellt ( $p=0,0314$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen mit T-Stadium T1 (HR [95%-KI]: 9,42 [7,25; 12,35];  $p<0,0001$ ) und der Subgruppe der Patientinnen mit T-Stadium T2 (HR [95%-KI]: 6,05 [4,85; 7,59];  $p<0,0001$ ), als auch in der Subgruppe der Patientinnen mit T-Stadium  $\geq T3$  (HR [95%-KI]: 9,15 [5,59; 15,40];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für alle drei Gruppen gleichgerichtet sind.

**Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*****SOC und PT für unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich SOC und PT für UE wurde im Interaktionstest für die PT Diarrhoe, Erbrechen, Schmerzen Oberbauch, Flatulenz, Bauch aufgetrieben, Mundtrockenheit, Schleimhautentzündung, Unwohlsein, Muskelspasmen und Appetit vermindert sowie die SOC Gefäßerkrankungen und Lymphödem statistische Signifikanz festgestellt:

Für den PT Diarrhoe wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf das T-Stadium festgestellt ( $p=0,0273$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen mit T-Stadium T1 (HR [95%-KI]: 9,68 [7,42; 12,74];  $p<0,0001$ ), der Subgruppe der Patientinnen mit T-Stadium T2 (HR [95%-KI]: 6,28 [5,02; 7,91];  $p<0,0001$ ), als auch in der Subgruppe der Patientinnen mit T-Stadium  $\geq T3$  (HR [95%-KI]: 10,01 [6,03; 17,21];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für alle drei Gruppen gleichgerichtet sind.

Für den PT Erbrechen wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie festgestellt ( $p=0,0481$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 3,13 [2,03; 4,98];  $p<0,0001$ ), als auch in der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 5,60 [3,89; 8,31];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Für den PT Schmerzen Oberbauch wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf das Alter festgestellt ( $p=0,0168$ ). In der Subgruppe der Patientinnen im Alter  $<65$  Jahre (HR [95%-KI]: 3,29 [2,32; 4,76];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen im Alter  $\geq 65$  Jahre (HR [95%-KI]: 1,03 [0,37; 2,73];  $p=0,9489$ ) nicht besteht.

Für den PT Flatulenz wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf den Menopausenstatus festgestellt ( $p=0,0486$ ). In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 3,63 [1,71; 8,61];  $p=0,0007$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der prämenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 1,21 [0,62; 2,39];  $p=0,5701$ ) nicht besteht.

Für den PT Flatulenz wurde im Interaktionstest zudem statistische Signifikanz in Bezug auf die Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung festgestellt ( $p=0,0344$ ). In der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie <1 Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 2,91 [1,58; 5,72];  $p=0,0006$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie  $\geq 1$  Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 0,89 [0,36; 2,15];  $p=0,7946$ ) nicht besteht.

Für den PT Bauch aufgetrieben wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf den Nodal-Status1 festgestellt ( $p=0,0372$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen mit 0 positiven Lymphknoten (HR [95%-KI]: 2,86 [1,16; 8,05];  $p=0,0234$ ) als auch in der Subgruppe der Patientinnen mit  $\geq 4$  positiven Lymphknoten (HR [95%-KI]: 2,54 [1,08; 6,61];  $p=0,0334$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten (HR [95%-KI]: 0,80 [0,37; 1,67];  $p=0,5574$ ) nicht besteht.

Für den PT Mundtrockenheit wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung festgestellt ( $p=0,0347$ ). In der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie <1 Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 3,19 [1,42; 8,11];  $p=0,0050$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie  $\geq 1$  Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 0,58 [0,12; 2,19];  $p=0,4324$ ) nicht besteht.

Für den PT Schleimhautentzündung wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf den Nodal-Status1 festgestellt ( $p=0,0430$ ). In der Subgruppe der Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten (HR [95 %-KI]: 21,83 [4,53; 392,30];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen mit 0 positiven Lymphknoten (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,25; 3,79];  $p=0,9956$ ) nicht besteht, während für die Subgruppe der Patientinnen mit  $\geq 4$  positiven Lymphknoten keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt werden konnte, da im Placebo-Arm kein UE auftrat, das diesem PT zuzuordnen war.

Für den PT Unwohlsein wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie festgestellt ( $p=0,0307$ ). In der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 13,37 [2,63; 243,68];  $p=0,0012$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-

Therapie sequenziell zu der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 0,81 [0,16; 3,68];  $p=0,7802$ ) nicht besteht.

Für den PT Muskelspasmen wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die vorangegangene Radiotherapie festgestellt ( $p=0,0009$ ). In der Subgruppe der Patientinnen, die zuvor eine Radiotherapie erhalten hatte (HR [95 %-KI]: 6,72 [4,10; 11,71];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen, die zuvor keine Radiotherapie erhalten hatten (HR [95 %-KI]: 1,28 [0,57; 2,92];  $p=0,5491$ ) nicht besteht.

Für den PT Appetit wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf den Menopausenstatus festgestellt ( $p=0,0447$ ). Sowohl in der Subgruppe der prämenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 3,57 [2,02; 6,74];  $p<0,0001$ ) als auch in der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 10,24 [4,76; 26,66];  $<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Für die SOC Gefäßerkrankungen wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf das Alter festgestellt ( $p=0,0375$ ). In der Subgruppe der Patientinnen im Alter  $<65$  Jahre (HR [95%-KI]: 0,56 [0,40; 0,78];  $p=0,0006$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen im Alter  $\geq 65$  Jahre (HR [95%-KI]: 1,61 [0,65; 3,96];  $p=0,2886$ ) nicht besteht.

Für die SOC Gefäßerkrankungen wurde zudem im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Region festgestellt ( $p=0,0415$ ). In der Subgruppe der Patientinnen aus Nordamerika (HR [95%-KI]: 0,36 [0,19; 0,63];  $p=0,0004$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Neratinib, welcher weder in der Subgruppe der Patientinnen aus West- und Osteuropa (HR [95%-KI]: 0,75 [0,49; 1,13]; 0,1723) noch in der Subgruppe der Patientinnen aus dem Rest der Welt (HR [95%-KI]: 1,14 [0,49; 2,60]; 0,7553) besteht.

Für die SOC Gefäßerkrankungen wurde zudem im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie festgestellt ( $p=0,0500$ ). In der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-Therapie gleichzeitig mit der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 0,51 [0,35; 0,74];  $p=0,0005$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 0,98 [0,56; 1,68]; 0,9299) nicht besteht.

Für den PT Lymphödem wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie festgestellt ( $p=0,0323$ ). In der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-Therapie gleichzeitig zu der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 0,15 [0,02; 0,54];  $p=0,0039$ ) zeigt sich ein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen, deren vorangegangene Trastuzumab-Therapie sequenziell zu der Chemotherapie verabreicht wurde (HR [95%-KI]: 1,28 [0,35; 4,61];  $p=0,6977$ ) nicht besteht.

### ***SOC und PT für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich der SOC und PT für SUE wurde im Interaktionstest lediglich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts statistische Signifikanz festgestellt.

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die vorangegangene Radiotherapie festgestellt ( $p=0,0292$ ). In der Subgruppe der Patientinnen, die zuvor eine Radiotherapie erhalten hatte (HR [95 %-KI]: 17,80 [3,60; 321,99];  $p=0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen, die zuvor keine Radiotherapie erhalten hatten (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,18; 5,44];  $p=0,9986$ ) nicht besteht.

### ***SOC und PT für schwere unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich der SOC und PT für schwere UE wurde im Interaktionstest lediglich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie für die der SOC untergeordneten PT Diarrhoe und Erbrechen statistische Signifikanz festgestellt.

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung festgestellt ( $p=0,0072$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie <1 Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 27,10 [16,47; 48,66];  $p<0,0001$ ), als auch in der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie  $\geq 1$  Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 8,60 [4,60; 17,91];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Für den PT Diarrhoe wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung festgestellt ( $p=0,0198$ ). Sowohl in der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie <1 Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 49,55 [25,29; 116,28];  $p<0,0001$ ), als auch in der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie  $\geq 1$  Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 13,27 [6,20; 34,49];  $p<0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib. Es wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effekte für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Für den PT Erbrechen wurde im Interaktionstest statistische Signifikanz in Bezug auf die Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung festgestellt ( $p=0,0150$ ). In der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie <1 Jahr seit Randomisierung

zurückliegt (HR [95%-KI]: 12,76 [3,79; 79,41];  $p < 0,0001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher in der Subgruppe der Patientinnen, deren letzte Trastuzumab-Therapie  $\geq 1$  Jahr seit Randomisierung zurückliegt (HR [95%-KI]: 0,86 [0,11; 5,24];  $p = 0,8737$ ) nicht besteht.



#### 4.3.1.3.3 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.*

Nachfolgend werden die Ergebnisse der primären Analysepopulation aus der Studie ExteNET (Patientinnen mit frühem, HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom nach (post-neo-)adjuvanter Therapie mit Trastuzumab) zusammenfassend beschrieben. Dabei werden ausschließlich nutzenbewertungsrelevante Ergebnisse berücksichtigt.

##### **Mortalität: Gesamtüberleben**

Die finale Auswertung des Endpunkts ist gemäß Protokoll nach Beobachtung des 248. Todesfalles geplant, eine Interimsanalyse wird ggf. durchgeführt, nachdem 124 Todesfälle beobachtet wurden. Da diese Ereigniszahlen bislang nicht erreicht wurden, erfolgt im Rahmen des Dossiers lediglich eine deskriptive Auswertung der bislang beobachteten Todesfälle unter Angabe der Todesursache. Eine Ereigniszeitanalyse sowie Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

Bis zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts (01.03.2017) wurden im Neratinib-Arm 27 (3,3%) Todesfälle und im Placebo-Arm 33 (4,0%) Todesfälle beobachtet. Es ergibt sich somit ein numerischer Unterschied in der Häufigkeit der Todesfälle zugunsten von Neratinib.

##### **Morbidität**

###### **Rezidive**

Bis zum Datenschnitt der primären Analyse zeigte sich bei 3,6% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 8,3% der Patientinnen im Placebo-Arm mindestens eines der Ereignisse, die unter dem Endpunkt Rezidive betrachtet werden. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines Rezidiv-Ereignisses wurde weder im Neratinib-Arm, noch im Placebo-Arm erreicht.

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Neratinib gegenüber Placebo:

- Risikoreduktion um 55% (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29; 0,69]; p=0,0002)

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Tabelle 4-23). Die Auswertung der Einzelkomponenten dieses Endpunkts zeigt, dass insbesondere das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen (HR [95%-KI]: 0,52 [0,31; 0,85]; p=0,0097; entspricht einer Risikoreduktion um 48%) sowie das Risiko für das Auftreten eines lokalen/regionären

invasiven Rezidivs (HR [95%-KI]: 0,23 [0,05; 0,71];  $p=0,0120$ ; entspricht einer Risiko-reduktion um 77%) reduziert werden konnte.

Die statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten von Neratinib zeigen sich auch in den Analysen auf Basis der späteren Datenschnitte; dies sowohl für das Update der primären Analysen (Datenschnitt 15.04.2016: HR [95%-KI]: 0,51 [0,33; 0,76];  $p=0,0010$ ; Datenschnitt 01.03.2017: HR [95%-KI]: 0,51 [0,34; 0,76];  $p=0,0009$ ) als auch für die Interimsanalysen des Parts B (Datenschnitt 15.04.2016: HR [95%-KI]: 0,55 [0,39; 0,77];  $p=0,0004$ ; Datenschnitt 01.03.2017: HR [95%-KI]: 0,57 [0,41; 0,78];  $p=0,0005$ ).

Es bestehen keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

### ***Zeit bis zur Folgetherapie***

Bis zum Datenschnitt der primären Analyse wurde bei 3,3% der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 6,5% der Patientinnen im Placebo-Arm eine Folgetherapie eingeleitet. Die mediane Zeit bis zur Folgetherapie wurde weder im Neratinib-Arm noch im Placebo-Arm erreicht.

Die entsprechende Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Neratinib (HR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83];  $p=0,0059$ ). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Der statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib zeigt sich auch in der Analysen auf Basis des letzten verfügbaren Datenschnittes vom 01.03.2017 (HR [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,98];  $p=0,0354$ ).

Bis zu diesem Zeitpunkt erhielten insgesamt 15,7% der Patientinnen im Neratinib-Arm und 20,5% der Patientinnen im Placebo-Arm eine Folgetherapie. Dabei kamen neben antihormonellen (Neratinib vs. Placebo: 11,4% vs. 11,7%) und zielgerichteten Therapien (5,5% vs. 9,4%) häufig auch Chemotherapien zum Einsatz (5,3% vs. 9,1%).

Im Interaktionstest wurde statistische Signifikanz in Bezug auf das Alter festgestellt. Da sich jedoch über alle Endpunkte hinweg für die Subgruppe Alter kein einheitliches Bild zeigt, wird nicht von einer fazitrelevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen.

### ***Gesundheitszustand: EQ-5D VAS***

Die MMRM-Analyse zeigt über die Erhebungszeitpunkte hinweg keinen Unterschied zwischen den Behandlungen (LS-Mean [95%-KI]: -0,73 [-1,82; 0,36];  $p=0,1906$ ).

Es bestehen keine statistisch signifikanten Modifikationen des Behandlungseffektes.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-B***

Die MMRM-Analyse zeigt über die Erhebungszeitpunkte hinweg für den FACT-G Gesamtscore einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib, welcher jedoch nicht klinisch relevant ist (LS-Mean [95%-KI]: -1,41 [-2,35; -0,47];  $p=0,0033$ , Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,16 [-0,27; -0,05]).

Für die BCS zeigt die MMRM-Analyse über die Erhebungszeitpunkte hinweg einen statistisch signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib (LS-Mean [95%-KI]: 0,70 [0,32; 1,07];  $p=0,0003$ , Hedges'g [95%-KI]: 0,20 [0,09; 0,30]).

Für den FACT-B Gesamtscore zeigt sich in der MMRM-Analyse über die Erhebungszeitpunkte hinweg kein Unterschied zwischen den Behandlungen (LS-Mean [95%-KI]: -0,72 [-1,89; 0,45];  $p=0,2291$ ).

Die MMRM-Analyse für den TOI-PFB zeigt über die Erhebungszeitpunkte hinweg einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib, welcher jedoch keine klinische Relevanz erreicht (LS-Mean [95%-KI]: -0,82 [-1,61; -0,02];  $p=0,0436$ , Hedges'g [95%-KI]: -0,11 [-0,22; 0,00]).

Es bestehen keine fazitrelevanten Modifikationen des Behandlungseffektes.

### **Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse**

Nachfolgend werden die Ergebnisse der, auf Basis der verfügbaren Daten des primären Datenschnitts durchgeführten Analysen dargelegt. Es werden alle Ergebnisse zusammengefasst, die bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sind. Demnach werden die Ergebnisse anhand des HR dargestellt, für die sowohl auf Basis der Ereigniszeitanalyse als auch auf Basis der Inzidenzanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen identifiziert wurde.

Es bestehen statistisch signifikante Modifikationen des Behandlungseffektes. Da sich jedoch über alle Endpunkte hinweg für keine der Subgruppen ein einheitliches Bild ergibt, wird nicht von fazitrelevanten Modifikationen des Behandlungseffektes ausgegangen.

### ***Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse***

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib für jegliche UE (HR [95%-KI]: 2,82 [2,52; 3,15];  $p<0,0001$ ), für schwere UE (HR [95%-KI]: 5,57 [4,50; 6,94];  $p<0,0001$ ), sowie für zum Therapieabbruch führende UE (HR [95%-KI]: 7,15 [5,12; 10,29];  $p<0,0001$ ).

### ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***

Es zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib für gastrointestinale Ereignisse (HR [95%-KI]: 7,55 [6,53; 8,74];  $p<0,0001$ ), für dermatologische Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,07 [1,72; 2,52];  $p<0,0001$ ), für hepatologische Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,46 [1,75; 3,51];  $p<0,0001$ ), für hämatologische Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,67 [1,66; 4,40];  $p<0,0001$ ) und für nephrologische Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,14 [1,64; 12,62];  $p=0,0025$ ).

***SOC und PT für unerwünschte Ereignisse***

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 4,40 [3,87; 5,00];  $p < 0,0001$ ) und für die folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib:

- Diarrhoe (HR [95%-KI]: 7,84 [6,76; 9,10];  $p < 0,0001$ )
- Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,58 [2,15; 3,11];  $p < 0,0001$ )
- Erbrechen (HR [95%-KI]: 4,48 [3,39; 6,02];  $p < 0,0001$ )
- Abdominalschmerz (HR [95%-KI]: 2,99 [2,30; 3,92];  $p < 0,0001$ )
- Schmerzen Oberbauch (HR [95%-KI]: 2,86 [2,08; 4,01];  $p < 0,0001$ )
- Dyspepsie (HR [95%-KI]: 2,48 [1,67; 3,75];  $p < 0,0001$ )
- Flatulenz (HR [95%-KI]: 1,98 [1,21; 3,31];  $p = 0,0061$ )
- Stomatitis (HR [95%-KI]: 2,63 [1,48; 4,87];  $p = 0,0009$ )
- Hämorrhoiden (HR [95%-KI]: 5,01 [1,61; 21,90];  $p = 0,0052$ )

Für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 1,43 [1,23; 1,66];  $p < 0,0001$ ) und für die folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib:

- Fatigue (HR [95%-KI]: 1,69 [1,38; 2,07];  $p < 0,0001$ )
- Schleimhautentzündung (HR [95%-KI]: 5,61 [2,49; 14,98];  $p < 0,0001$ )
- Unwohlsein (HR [95%-KI]: 3,31 [1,28; 10,19];  $p = 0,0142$ )

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (HR [95%-KI]: 2,07 [1,72; 2,52];  $p < 0,0001$ ) und für die folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib:

- Hautausschlag (HR [95%-KI]: 2,66 [1,93; 3,71];  $p < 0,0001$ )
- Trockene Haut (HR [95%-KI]: 2,55 [1,49; 4,52];  $p = 0,0005$ )
- Nagelerkrankung (HR [95%-KI]: 2,50 [1,27; 5,18];  $p = 0,0074$ )
- Hautfissuren (HR [95%-KI]: 11,18 [3,22; 70,33];  $p < 0,0001$ )
- Dermatitis akneiform (HR [95%-KI]: 4,23 [1,53; 14,87];  $p = 0,0054$ )
- Onychoklasie (HR [95%-KI]: 9,54 [2,69; 60,55];  $p = 0,0002$ )

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95%-KI]: 1,63 [1,37; 1,96];  $p < 0,0001$ ) und für die folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib:

- Harnwegsinfektion (HR [95%-KI]: 2,57 [1,46; 4,69]; p=0,0010)
- Paronychie (HR [95%-KI]: 26,86 [5,62; 481,38]; p<0,0001)

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt sich jedoch für die folgenden zugehörigen PT:

- Zuungunsten von Neratinib:
  - Muskelspasmen (HR [95%-KI]: 4,52 [3,01; 7,01]; p<0,0001)
- Zugunsten von Neratinib:
  - Arthralgie (HR [95%-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; p=0,0028)

Für die SOC Untersuchungen zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib, dieser wird jedoch durch die Inzidenzanalyse nicht bestätigt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen in beiden Analysen zeigt sich für die folgenden zugehörigen PT:

- Zuungunsten von Neratinib:
  - Alanin-Amino-Transferase erhöht (HR [95%-KI]: 3,29 [2,11; 5,30]; p<0,0001)
  - Aspartat-Amino-Transferase erhöht (HR [95%-KI]: 3,47 [2,17; 5,77]; p<0,0001)
  - PT Gewicht erniedrigt (HR [95%-KI]: 8,00 [3,12; 27,16]; p<0,0001)
- Zugunsten von Neratinib:
  - Gewicht erhöht (HR [95%-KI]: 0,20 [0,03; 0,73]; p=0,0191)

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95%-KI]: 2,43 [1,86; 3,19]; p<0,0001) und für die folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib:

- Appetit vermindert (HR [95%-KI]: 5,54 [3,50; 9,23]; p<0,0001)
- Dehydratation (HR [95%-KI]: 15,03 [4,52; 93,12]; p<0,0001)

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib, dieser wird jedoch durch die Inzidenzanalyse nicht bestätigt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib in beiden Analysen zeigt sich für den folgenden zugehörigen PT:

- Epistaxis (HR [95%-KI]: 3,35 [1,78; 6,76]; p=0,0001)

Für die SOC Psychiatrische Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 0,67 [0,49; 0,90]; p=0,0077).

Für die SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,63 [0,46; 0,86]; p=0,0032) und für die folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Neratinib:

- Hitzewallung (HR [95%-KI]: 0,38 [0,23; 0,62]; p<0,0001)
- Lymphödem (HR [95%-KI]: 0,41 [0,16; 0,93]; p=0,0370)

Für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 2,30 [1,47; 3,69]; p=0,0002) sowie für den folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib:

- Anämie (HR [95%-KI]: 3,93 [1,76; 9,94]; p=0,0007)

Für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR [95%-KI]: 2,58 [1,55; 4,42]; p=0,0002) sowie für den folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib:

- Dysurie (HR [95%-KI]: 10,01 [2,89; 63,01]; p=0,0001)

#### ***SOC und PT für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 5,17 [1,93; 17,92]; p=0,0009) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

#### ***SOC und PT für schwere unerwünschte Ereignisse***

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 19,42 [13,13; 30,20]; p<0,0001) und für die folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib:

- Diarrhoe (HR [95%-KI]: 32,85 [19,68; 60,29]; p<0,0001)
- Erbrechen (HR [95%-KI]: 5,71 [2,39; 16,90]; p<0,0001)
- Abdominalschmerz (HR [95%-KI]: 15,96 [3,23; 288,68]; p=0,0003)
- Übelkeit (HR [95%-KI]: 7,03 [1,94; 45,01]; p=0,0028)

Für die SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 2,93 [1,48; 6,19]; p=0,0018) sowie für den folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib:

- Alanin-Amino-Transferase erhöht (HR [95%-KI]: 6,95 [1,89; 44,76]; p=0,0032)

Für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 4,89 [2,14; 13,18]; p=0,0001) sowie für den folgenden zugehörigen PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib:

- Fatigue (HR [95%-KI]: 4,41 [1,60; 15,50]; p=0,0040)

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Neratinib (HR [95%-KI]: 0,18 [0,03; 0,66]; p=0,0123).

## 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 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-57: 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 4-58: 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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-60: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- Homogenität der Ergebnisse: 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 4.3.1.3.2.*

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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>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 4.3.1.3.2.**

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 4-64: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4.3.1.3.2.***

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.*

Auf Basis einer umfassenden systemischen bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die RCT ExteNET als einzige relevante Studie zur Beurteilung des Zusatznutzens von Neratinib im Anwendungsgebiet identifiziert. Für die Zusatznutzenbewertung von Neratinib liegt demnach eine Studie der höchsten Evidenzstufe Ib vor. Die doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie ExteNET vergleicht das zu bewertende Arzneimittel mit der vom G-BA vergebenen zVT beobachtendes Abwarten, welche in der Studie als eine Placebo-Behandlung umgesetzt ist. Die Methodik der Studie entspricht internationalen Standards evidenzbasierter Medizin. Die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte gelten als valide und patientenrelevant und wurden in anderen Verfahren auch vom IQWiG und dem G-BA als solche anerkannt (22, 52). Des Weiteren wurden alle nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte in der Studie gemäß aktueller Leitlinien und Standards erfasst. Insgesamt ist die Studie ExteNET somit als qualitativ hochwertig anzusehen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ExteNET ist als niedrig einzustufen. Für das vorliegende Dossier wird – entsprechend der für Neratinib relevanten Zielpopulation – die Teilpopulation der Patientinnen mit HR-positiven Mammakarzinom aus der ExteNET-Studie herangezogen. Bei Auswertung einer Studienteilpopulation ist vom Grundsatz her ein gewisses Verzerrungspotential möglich, im vorliegenden Fall wird dies jedoch dadurch minimiert, dass der HR-Status ein Stratifikierungskriterium im Rahmen der Studie darstellt. Entsprechend zeigt die Analyse der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine sehr gute Ausgewogenheit inkl. wesentlicher prognostischer Parameter wie Alter, histologischem Differenzierungsgrad, T-Stadium und N-Status sowie Krankheitsstadium. Das Verzerrungspotential auf Basis der HR-positiven Teilpopulation der ExteNET-Studie wird daher ebenfalls als niedrig eingeschätzt. (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Kategorien Mortalität (OS), Morbidität (Rezidiv, Zeit bis zur Folgetherapie) und UE weisen eine hohe Ergebnissicherheit auf und werden entsprechend als niedrig verzerrt eingestuft. Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-B wurde vorzeitig beendet, so dass die berichteten Ergebnisse nicht für alle Patientinnen auf dem gesamten ursprünglich geplanten Erhebungszeitraum (1 Jahr oder bis zum vorzeitigen Abbruch) basieren und somit nur eingeschränkt interpretierbar sind. Demzufolge wurde das Verzerrungspotenzial für beide patientenberichteten Endpunkte als hoch bewertet.

Im Hinblick auf Studienqualität, Validität der Endpunkte sowie Evidenzstufe der herangezogenen Studie, weisen die vorgelegten Nachweise zur Zusatznutzenableitung von Neratinib im Vergleich zur zVT eine hohe Aussagesicherheit auf und lassen auf Basis statistisch



signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse für die Endpunkte OS, Rezidive, Zeit bis zur Folgetherapie und UE die Ableitung von Hinweisen zu. Dem erhöhten Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und FACT-B wird entsprechend Rechnung getragen und die Aussagekraft bei der Ableitung des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

#### **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.*

Neratinib wurde am 31.08.2018 für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium zugelassen, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben (1).

### **Derzeitige Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms**

Aufgrund der Empfehlungen relevanter Leitlinien ist eine adjuvante Therapie bestehend aus Chemotherapie und Trastuzumab die adjuvante Standardtherapie für Patienten mit einem HER2-positiven frühen Mammakarzinom. Für Patienten mit positivem HR-Status wird zusätzlich eine endokrine Therapie empfohlen (19, 25, 27, 53-56). Bei nodal-positiven und/oder HR-negativen Patienten (= hohes Rezidiv-Risiko) kommt zudem eine Kombinationstherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie in Frage (19, 27, 53, 55, 56). Die Gabe dieser adjuvanten Trastuzumab-basierten Therapieoptionen wird für einen Zeitraum von einem Jahr empfohlen. Sowohl Trastuzumab als auch Pertuzumab, sowie im Falle eines positiven HR-Status eine entsprechende endokrine Therapie, werden als adjuvante Therapie im Anschluss an die Primärtherapie verabreicht, anschließend steht keine weitere Therapieoption zur Verfügung.

### **Risikosituation und therapeutischer Bedarf**

Obwohl sich in Studien signifikante Verbesserungen der klinischen Ergebnisse bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium nach einer Behandlung mit Trastuzumab bzw. Trastuzumab/Pertuzumab plus adjuvanter Chemotherapie zeigten, werden bei längerem Follow-Up dennoch relativ häufig Rezidive beobachtet (bis zu 31% nach 10 Jahren). Dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um ein peripheres Rezidiv mit Fernmetastasen und somit um nicht mehr kurativ behandelbare Situationen (siehe dazu auch Tabelle 4-2).

Zusätzlich scheint die HR-positive Subgruppe innerhalb der HER2-positiven Tumoren ein sehr spezifisches Risikoprofil aufzuweisen. Während in der HR-negativen/HER2-positiven Situation das Risiko eines Rezidivs insbesondere innerhalb der ersten 5 Jahre hoch ist und danach konstant abnimmt – im Sinne einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Heilung nach einem krankheitsfreien Intervall von ca. 5 Jahren –, ist das Risiko für ein Rezidiv in der HR-positiven/HER2-positiven Subgruppe initial niedriger, bleibt jedoch konstant auch über die ersten 5 Jahre hinaus bestehen (13-16) (siehe dazu auch Abbildung 4-1).

Daher besteht gerade in der HR-positiven/HER2-positiven Situation ein medizinischer Bedarf das Rezidivrisiko nach einer Trastuzumab-basierten Adjuvanz weiter zu senken und somit insbesondere eine nur mehr palliativ behandelbare Fernmetastasierung, inkl. des damit verbundenen limitierten Gesamtüberlebens (median 40-57 Monate) und der Notwendigkeit Lebensqualität-limitierender Folgetherapien – wie sequenziell aufeinander folgende, palliative Chemotherapien – zu vermeiden (17-21).

Eine weiterführende Therapie, um diesem Rezidiv-Risiko entgegenzuwirken, war bislang in Deutschland nicht verfügbar und so konnte das weitere Management in Bezug auf dieses Risiko bislang lediglich mittels beobachtendem Abwarten erfolgen. Mit Neratinib bietet sich hier nun die Option einer extendierten adjuvanten Therapie, die auch schon Einzug in verschiedene Leitlinien gefunden hat (19, 53, 55, 56). Bislang wird Neratinib als einziges Arzneimittel zur extendierten adjuvanten Therapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms in den Leitlinien erwähnt.

Für Patienten mit einem HR-positiven, HER2-überexprimierten/amplifizierten Mammakarzinom in einem frühen Stadium ist Neratinib die erste extendierte adjuvante Therapie, die im Anschluss einer bereits erfolgten Therapie mit Trastuzumab verabreicht wird und nachweislich das Rezidiv-Risiko senkt. Für diese Population adressiert somit Neratinib einen Medical Need und schließt eine Versorgungslücke.

### **Beschreibung des Zusatznutzens von Neratinib**

Zur Zusatznutzenbewertung von Neratinib werden vorrangig die Daten des primären Datenschnitt vom 07.07.2014 der Zulassungsstudie ExteNET genutzt, auf Basis derer ein direkter Vergleich mit der zVT beobachtendes Abwarten durchgeführt wurde. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, wurde die zVT im Placebo-Arm der Studie ExteNET adäquat operationalisiert. Da sich die Zulassung von Neratinib auf Patienten mit HR-positivem Brustkrebs beschränkt, wird im vorliegenden Dossier die Studienteilpopulation der Patientinnen mit HR-positivem Primärtumor, welche somit die für die Nutzenbewertung relevante Population darstellt, betrachtet (primäre Analysepopulation).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der folgenden patientenrelevanter Endpunkte:

- Mortalität: OS
- Morbidität
  - Rezidive
  - Zeit bis zur Folgetherapie
  - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-B
- Verträglichkeit: UE
  - Gesamtraten der UE
    - Jegliche UE
    - SUE
    - Zum Therapieabbruch führende UE
    - Schwere UE
  - UE von besonderem Interesse
  - Häufige UE nach SOC und PT
    - SOC und PT für UE, die bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie UE, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
    - SOC und PT für SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie UE, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

- SOC und PT für schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie UE, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und bei  $\geq 1\%$  der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie ExteNET der Patientinnen mit frühem HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom nach adjuvanter Therapie mit Trastuzumab kann hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als für den deutschen Versorgungskontext repräsentativ angesehen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der berichteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für das betrachtete Patientenkollektiv folglich gegeben.

### **Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien**

Im Folgenden werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung fazitrelevanter Effektmodifikationen tabellarisch dargestellt und anschließend beschrieben.

Tabelle 4-65: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Neratinib gegenüber beobachtendem Abwarten auf Ebene der Endpunktkategorien

| ExteNET                                  | Neratinib vs. beobachtendes Abwarten<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens          |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Mortalität                               |                                                                          |                                                             |
| OS                                       | - <sup>a</sup>                                                           | Zusatznutzen/geringerer<br>Nutzen nicht belegt              |
| Morbidität                               |                                                                          |                                                             |
| Rezidive                                 | HR: 0,45 [0,29; 0,69]; 0,0002                                            | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen               |
| Zeit bis zur Folgetherapie               | HR: 0,53 [0,33; 0,83]; 0,0059                                            |                                                             |
| Gesundheitszustand:<br>EQ-5D VAS         | LS-Mean: -0,73 [-1,82; 0,36]; 0,1906                                     |                                                             |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität       |                                                                          |                                                             |
| FACT-G Gesamtscore                       | LS-Mean: -1,41 [-2,35; -0,47]; 0,0033<br>Hedges´g: -0,16 [-0,27; -0,05]  | Zusatznutzen/geringerer<br>Nutzen nicht belegt              |
| BCS                                      | LS-Mean: 0,70 [0,32; 1,07]; 0,0003<br>Hedges´g: 0,20 [0,09; 0,30]        |                                                             |
| FACT-B Gesamtscore                       | LS-Mean: -0,72 [-1,89; 0,45]; 0,2291                                     |                                                             |
| TOI-PFB                                  | LS-Mean: -0,82 [-1,61; -0,02]; 0,0436<br>Hedges´g: -0,11 [-0,22; 0,00]   |                                                             |
| Verträglichkeit                          |                                                                          |                                                             |
| Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse |                                                                          | Hinweis auf einen<br>geringeren Nutzen<br>geringen Ausmaßes |
| Jegliche UE                              | HR: 2,82 [2,52; 3,15]; <0,0001                                           |                                                             |
| SUE <sup>b</sup>                         | HR: 1,49 [1,01; 2,21]; 0,0411                                            |                                                             |

| ExteNET                                          | Neratinib vs. beobachtendes Abwarten<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Schwere UE                                       | HR: 5,57 [4,50; 6,94]; <0,0001                                           |                                                    |
| Zum Therapieabbruch<br>führende UE               | HR: 7,15 [5,12; 10,29]; <0,0001                                          |                                                    |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse |                                                                          |                                                    |
| Gastrointestinale Ereignisse                     | HR: 7,55 [6,53; 8,74]; <0,0001                                           |                                                    |
| Dermatologische Ereignisse                       | HR: 2,07 [1,72; 2,52]; <0,0001                                           |                                                    |
| Hepatologische Ereignisse                        | HR: 2,46 [1,75; 3,51]; <0,0001                                           |                                                    |
| Kardiologische Ereignisse                        | HR: 0,93 [0,70; 1,24]; 0,6130                                            |                                                    |
| Hämatologische Ereignisse                        | HR: 2,67 [1,66; 4,40]; <0,0001                                           |                                                    |
| Torsade de Pointes/<br>QT-Verlängerung           | HR: 0,85 [0,58; 1,26]; 0,4273                                            |                                                    |
| Nephrologische Ereignisse                        | HR: 4,14 [1,64; 12,62]; 0,0025                                           |                                                    |
| Pulmonale Ereignisse                             | HR: 4,08 [0,52; 82,54]; 0,1863                                           |                                                    |
| SOC und PT für unerwünschte Ereignisse           |                                                                          |                                                    |
| SOC Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts   | HR: 4,40 [3,87; 5,00]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Diarrhoe                                      | HR: 7,84 [6,76; 9,10]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Übelkeit                                      | HR: 2,58 [2,15; 3,11]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Erbrechen                                     | HR: 4,48 [3,39; 6,02]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Abdominalschmerz                              | HR: 2,99 [2,30; 3,92]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Schmerzen Oberbauch                           | HR: 2,86 [2,08; 4,01]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Dyspepsie                                     | HR: 2,48 [1,67; 3,75]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Obstipation                                   | HR: 1,11 [0,80; 1,54]; 0,5359                                            |                                                    |
| PT Flatulenz                                     | HR: 1,98 [1,21; 3,31]; 0,0061                                            |                                                    |
| PT Bauch aufgetrieben <sup>b</sup>               | HR: 1,63 [1,03; 2,63]; 0,0381                                            |                                                    |
| PT Stomatitis                                    | HR: 2,63 [1,48; 4,87]; 0,0009                                            |                                                    |
| PT Mundtrockenheit <sup>b</sup>                  | HR: 2,01 [1,04; 4,07]; 0,0389                                            |                                                    |
| PT abdominale Beschwerden                        | HR: 1,60 [0,81; 3,23]; 0,1755                                            |                                                    |
| PT Hämorrhoiden                                  | HR: 5,01 [1,61; 21,90]; 0,0052                                           |                                                    |
| PT gastroösophageale<br>Refluxerkrankung         | HR: 2,31 [0,89; 6,64]; 0,0859                                            |                                                    |

| ExteNET                                                          | Neratinib vs. beobachtendes Abwarten<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PT Blutstuhl <sup>b</sup>                                        | HR: 4,23 [1,29; 18,89]; 0,0171                                           |                                                    |
| PT Gastritis                                                     | HR: 2,47 [0,87; 7,94]; 0,0889                                            |                                                    |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | HR: 1,43 [1,23; 1,66]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Fatigue                                                       | HR: 1,69 [1,38; 2,07]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Asthenie                                                      | HR: 1,10 [0,78; 1,54]; 0,5816                                            |                                                    |
| PT Fieber                                                        | HR: 1,37 [0,87; 2,18]; 0,1712                                            |                                                    |
| PT Schleimhautentzündung                                         | HR: 5,61 [2,49; 14,98]; <0,0001                                          |                                                    |
| PT grippeähnliche Erkrankung                                     | HR: 0,94 [0,53; 1,67]; 0,8414                                            |                                                    |
| PT Schmerz                                                       | HR: 0,93 [0,48; 1,75]; 0,8113                                            |                                                    |
| PT Unwohlsein                                                    | HR: 3,31 [1,28; 10,19]; 0,0142                                           |                                                    |
| PT Ödem peripher                                                 | HR: 0,68 [0,33; 1,37]; 0,2888                                            |                                                    |
| PT Schüttelfrost                                                 | HR: 1,18 [0,52; 2,72]; 0,6934                                            |                                                    |
| PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs                       | HR: 0,75 [0,30; 1,78]; 0,5163                                            |                                                    |
| PT lokale Schwellung                                             | HR: 0,68 [0,25; 1,71]; 0,4240                                            |                                                    |
| PT Schmerzen in der Achselgegend                                 | HR: 0,69 [0,24; 1,82]; 0,4680                                            |                                                    |
| SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | HR: 2,07 [1,72; 2,52]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Hautausschlag                                                 | HR: 2,66 [1,93; 3,71]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT trockene Haut                                                 | HR: 2,55 [1,49; 4,52]; 0,0005                                            |                                                    |
| PT Pruritus                                                      | HR: 1,62 [0,95; 2,80]; 0,0754                                            |                                                    |
| PT Nagelerkrankung                                               | HR: 2,50 [1,27; 5,18]; 0,0074                                            |                                                    |
| PT Alopezie                                                      | HR: 1,15 [0,61; 2,17]; 0,6582                                            |                                                    |
| PT Hautfissuren                                                  | HR: 11,18 [3,22; 70,33]; <0,0001                                         |                                                    |
| PT Akne                                                          | HR: 2,02 [0,91; 4,78]; 0,0861                                            |                                                    |
| PT Dermatitis akneiform                                          | HR: 4,23 [1,53; 14,87]; 0,0054                                           |                                                    |
| PT Onychoklasie                                                  | HR: 9,54 [2,69; 60,55]; 0,0002                                           |                                                    |

| ExteNET                                                      | Neratinib vs. beobachtendes Abwarten<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PT Erythem                                                   | HR: 1,80 [0,74; 4,60]; 0,1920                                            |                                                    |
| PT Hyperhidrosis                                             | HR: 0,38 [0,12; 0,99]; 0,0531                                            |                                                    |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems <sup>b</sup>              | HR: 1,28 [1,07; 1,52]; 0,0054                                            |                                                    |
| PT Kopfschmerz                                               | HR: 1,15 [0,92; 1,43]; 0,2186                                            |                                                    |
| PT Schwindelgefühl                                           | HR: 1,30 [0,94; 1,79]; 0,1125                                            |                                                    |
| PT Geschmacksstörung <sup>b</sup>                            | HR: 1,90 [1,01; 3,70]; 0,0453                                            |                                                    |
| PT periphere Neuropathie                                     | HR: 1,41 [0,66; 3,09]; 0,3695                                            |                                                    |
| PT Synkope                                                   | HR: 2,44 [0,89; 7,76]; 0,0883                                            |                                                    |
| PT Hypoästhesie                                              | HR: 0,47 [0,15; 1,24]; 0,1384                                            |                                                    |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen                  | HR: 1,63 [1,37; 1,96]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Nasopharyngitis                                           | HR: 1,00 [0,68; 1,48]; 0,9800                                            |                                                    |
| PT Harnwegsinfektion                                         | HR: 2,57 [1,46; 4,69]; 0,0010                                            |                                                    |
| PT Infektion der oberen Atemwege                             | HR: 1,34 [0,79; 2,28]; 0,2676                                            |                                                    |
| PT Paronychie                                                | HR: 26,86 [5,62; 481,38]; <0,0001                                        |                                                    |
| PT Zystitis <sup>b</sup>                                     | HR: 2,15 [1,07; 4,52]; 0,0305                                            |                                                    |
| PT Sinusitis                                                 | HR: 1,24 [0,66; 2,31]; 0,5006                                            |                                                    |
| PT Grippe                                                    | HR: 1,16 [0,60; 2,22]; 0,6585                                            |                                                    |
| PT Zellulitis                                                | HR: 2,90 [1,24; 7,55]; 0,0141 <sup>b</sup>                               |                                                    |
| PT Rhinitis                                                  | HR: 1,69 [0,65; 4,67]; 0,2815                                            |                                                    |
| PT Bronchitis                                                | HR: 0,93 [0,38; 2,20]; 0,8670                                            |                                                    |
| SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | HR: 0,97 [0,81; 1,15]; 0,6942                                            |                                                    |
| PT Muskelspasmen                                             | HR: 4,52 [3,01; 7,01]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Arthralgie                                                | HR: 0,61 [0,44; 0,84]; 0,0028                                            |                                                    |
| PT Rückenschmerzen                                           | HR: 0,88 [0,61; 1,26]; 0,4803                                            |                                                    |
| PT Schmerz in einer Extremität                               | HR: 0,69 [0,45; 1,05]; 0,0888                                            |                                                    |

| ExteNET                                                                           | Neratinib vs. beobachtendes Abwarten<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PT Myalgie                                                                        | HR: 0,92 [0,53; 1,59]; 0,7712                                            |                                                    |
| PT Schmerzen des Muskel-<br>und Skelettsystems                                    | HR: 0,65 [0,35; 1,18]; 0,1623                                            |                                                    |
| PT Brustschmerzen die<br>Skelettmuskulatur betreffend                             | HR: 0,83 [0,42; 1,57]; 0,5665                                            |                                                    |
| PT Nackenschmerzen                                                                | HR: 1,03 [0,45; 2,31]; 0,9408                                            |                                                    |
| PT Knochenschmerzen                                                               | HR: 0,99 [0,42; 2,30]; 0,9830                                            |                                                    |
| SOC Untersuchungen <sup>b</sup>                                                   | HR: 1,41 [1,14; 1,75]; 0,0014                                            |                                                    |
| PT Alanin-Amino-<br>Transferase erhöht                                            | HR: 3,29 [2,11; 5,30]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Aspartat-Amino-<br>Transferase erhöht                                          | HR: 3,47 [2,17; 5,77]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Elektrokardiogramm QT<br>verlängert                                            | HR: 0,73 [0,47; 1,12]; 0,1548                                            |                                                    |
| PT Auswurfraction<br>verkleinert                                                  | HR: 1,18 [0,71; 1,94]; 0,5211                                            |                                                    |
| PT Gewicht erniedrigt                                                             | HR: 8,00 [3,12; 27,16]; <0,0001                                          |                                                    |
| PT alkalische Phosphatase<br>im Blut erhöht <sup>b</sup>                          | HR: 2,50 [1,05; 6,56]; 0,0386                                            |                                                    |
| PT Kreatinin im Blut erhöht                                                       | HR: 2,98 [1,00; 10,91]; 0,0527                                           |                                                    |
| PT Gewicht erhöht                                                                 | HR: 0,20 [0,03; 0,73]; 0,0191                                            |                                                    |
| SOC Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen                                      | HR: 2,43 [1,86; 3,19]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Appetit vermindert                                                             | HR: 5,54 [3,50; 9,23]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Dehydratation                                                                  | HR: 15,03 [4,52; 93,12]; <0,0001                                         |                                                    |
| PT Hyperglykämie                                                                  | HR: 1,78 [0,77; 4,33]; 0,1777                                            |                                                    |
| PT Hypomagnesiämie                                                                | HR: 0,95 [0,40; 2,16]; 0,8975                                            |                                                    |
| PT Hypokaliämie                                                                   | HR: 0,97 [0,39; 2,34]; 0,9399                                            |                                                    |
| SOC Erkrankungen der<br>Atemwege, des Brustraums<br>und Mediastinums <sup>b</sup> | HR: 1,34 [1,05; 1,70]; 0,0173                                            |                                                    |
| PT Husten                                                                         | HR: 0,87 [0,57; 1,33]; 0,5321                                            |                                                    |
| PT Epistaxis                                                                      | HR: 3,35 [1,78; 6,76]; 0,0001                                            |                                                    |



| ExteNET                                                                      | Neratinib vs. beobachtendes Abwarten<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PT Dyspnoe                                                                   | HR: 0,95 [0,56; 1,59]; 0,8352                                            |                                                    |
| PT Schmerzen im<br>Oropharynx                                                | HR: 0,91 [0,45; 1,80]; 0,7822                                            |                                                    |
| PT Nasenschleimhaut<br>trocken                                               | HR: NE [NE; NE]; NE                                                      |                                                    |
| SOC Psychiatrische<br>Erkrankungen                                           | HR: 0,67 [0,49; 0,90]; 0,0077                                            |                                                    |
| PT Schlaflosigkeit                                                           | HR: 0,69 [0,42; 1,11]; 0,1262                                            |                                                    |
| PT Angst                                                                     | HR: 1,21 [0,66; 2,23]; 0,5344                                            |                                                    |
| PT Depression                                                                | HR: 0,76 [0,43; 1,31]; 0,3271                                            |                                                    |
| SOC Gefäßerkrankungen                                                        | HR: 0,63 [0,46; 0,86]; 0,0032                                            |                                                    |
| PT Hitzewallung                                                              | HR: 0,38 [0,23; 0,62]; <0,0001                                           |                                                    |
| PT Hypertonie                                                                | HR: 1,06 [0,51; 2,17]; 0,8792                                            |                                                    |
| PT Lymphödem                                                                 | HR: 0,41 [0,16; 0,93]; 0,0370                                            |                                                    |
| SOC Verletzung, Vergiftung<br>und durch Eingriffe bedingte<br>Komplikationen | HR: 1,10 [0,77; 1,57]; 0,6008                                            |                                                    |
| PT Schmerzen während<br>eines Eingriffes                                     | HR: 0,41 [0,13; 1,07]; 0,0770                                            |                                                    |
| SOC Erkrankungen des Blutes<br>und des Lymphsystems                          | HR: 2,30 [1,47; 3,69]; 0,0002                                            |                                                    |
| PT Anämie                                                                    | HR: 3,93 [1,76; 9,94]; 0,0007                                            |                                                    |
| PT Neutropenie                                                               | HR: 2,39 [0,93; 6,87]; 0,0730                                            |                                                    |
| PT Thrombozytopenie <sup>b</sup>                                             | HR: 3,87 [1,18; 17,29]; 0,0272                                           |                                                    |
| SOC Erkrankungen der<br>Geschlechtsorgane und der<br>Brustdrüse              | HR: 0,77 [0,53; 1,11]; 0,1678                                            |                                                    |
| PT Brustschmerz                                                              | HR: 0,59 [0,22; 1,40]; 0,2408                                            |                                                    |
| SOC Erkrankungen der Nieren<br>und Harnwege                                  | HR: 2,58 [1,55; 4,42]; 0,0002                                            |                                                    |
| PT Dysurie                                                                   | HR: 10,01 [2,89; 63,01]; 0,0001                                          |                                                    |
| SOC Herzerkrankungen                                                         | HR: 0,83 [0,55; 1,25]; 0,3778                                            |                                                    |
| PT Palpitationen                                                             | HR: 0,54 [0,24; 1,11]; 0,1016                                            |                                                    |

| ExteNET                                                                               | Neratinib vs. beobachtendes Abwarten<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PT Funktionsstörung des linken Ventrikels                                             | HR: 0,77 [0,29; 1,92]; 0,5833                                            |                                                    |
| SOC Augenerkrankungen                                                                 | HR: 1,01 [0,63; 1,61]; 0,9624                                            |                                                    |
| PT Sehen verschwommen                                                                 | HR: 0,53 [0,17; 1,45]; 0,2254                                            |                                                    |
| SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                                          | HR: 0,99 [0,59; 1,64]; 0,9558                                            |                                                    |
| PT Vertigo                                                                            | HR: 0,97 [0,51; 1,80]; 0,9154                                            |                                                    |
| SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | HR: 1,55 [0,76; 3,20]; 0,2216                                            |                                                    |
| SOC Leber- und Gallenerkrankungen                                                     | HR: 2,05 [0,91; 4,90]; 0,0819                                            |                                                    |
| SOC Erkrankungen des Immunsystems                                                     | HR: 0,42 [0,12; 1,21]; 0,1227                                            |                                                    |
| SOC und PT für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                 |                                                                          |                                                    |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                           | HR: 5,17 [1,93; 17,92]; 0,0009                                           |                                                    |
| PT Diarrhoe                                                                           | HR: NE [NE; NE]; NE                                                      |                                                    |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                           | HR: 1,29 [0,55; 3,02]; 0,5472                                            |                                                    |
| SOC und PT für schwere unerwünschte Ereignisse                                        |                                                                          |                                                    |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                           | HR: 19,42 [13,13; 30,20]; <0,0001                                        |                                                    |
| PT Diarrhoe                                                                           | HR: 32,85 [19,68; 60,29]; <0,0001                                        |                                                    |
| PT Erbrechen                                                                          | HR: 5,71 [2,39; 16,90]; <0,0001                                          |                                                    |
| PT Abdominalschmerz                                                                   | HR: 15,96 [3,23; 288,68]; 0,0003                                         |                                                    |
| PT Übelkeit                                                                           | HR: 7,03 [1,94; 45,01]; 0,0028                                           |                                                    |
| SOC Untersuchungen                                                                    | HR: 2,93 [1,48; 6,19]; 0,0018                                            |                                                    |
| PT Alanin-Amino-Transferase erhöht                                                    | HR: 6,95 [1,89; 44,76]; 0,0032                                           |                                                    |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                      | HR: 4,89 [2,14; 13,18]; 0,0001                                           |                                                    |

| ExteNET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Neratinib vs. beobachtendes Abwarten<br>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PT Fatigue                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | HR: 4,41 [1,60; 15,50]; 0,0040                                           |                                                    |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | HR: 2,03 [1,06; 4,04]; 0,0319                                            |                                                    |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | HR: 2,04 [1,04; 4,17]; 0,0375                                            |                                                    |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | HR: 1,23 [0,58; 2,60]; 0,5859                                            |                                                    |
| SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | HR: 0,50 [0,14; 1,50]; 0,2323                                            |                                                    |
| SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | HR: 0,18 [0,03; 0,66]; 0,0123                                            |                                                    |
| <p>Bei der Interpretation der Ergebnisse ist, wie in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt, zu beachten, dass insbesondere bei der Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte ein multiples Testproblem ohne Korrektur des alpha-Fehlers vorliegt und demzufolge Zufallsbefunde zu erwarten sind. Zudem können bei der Größe der vorgelegten Studie schon geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit statistischer Signifikanz hervortreten, wobei jedoch keine klinische Relevanz vorliegt.</p> <p>a: Die finale Auswertung des Endpunkts OS ist gemäß Protokoll nach Beobachtung des 248. Todesfalles geplant, eine Interimsanalyse wird ggf. durchgeführt, nachdem 124 Todesfälle beobachtet wurden. Diese Ereigniszahlen wurden bislang nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts vom 01.03.2017 waren 27 Patientinnen des Neratinib-Arms und 33 Patientinnen des Placebo-Arms verstorben.</p> <p>b: Zwar zeigt die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied, da dieser jedoch auf Basis der Inzidenzanalyse nicht bestätigt wird, ist der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht fazitrelevant.</p> <p>BCS: Mammakarzinom-spezifische Subskala; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI-PFB: Körperlicher/funktionaler/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> |                                                                          |                                                    |

### ***Mortalität: Gesamtüberleben***

Die finale Auswertung des Endpunkts OS ist gemäß Studienprotokoll nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant, eine Interimsanalyse wird ggf. durchgeführt, nachdem 124 Todesfälle beobachtet wurden. Da diese Ereigniszahlen bislang nicht erreicht wurden, erfolgte im Rahmen des Dossiers lediglich eine deskriptive Auswertung der bislang beobachteten Todesfälle unter Angabe der Todesursache.

Bis zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts (01.03.2017) wurden im Neratinib-Arm 27 Todesfälle (3,3%) und im Placebo-Arm 33 Todesfälle (4,0%) beobachtet. Es ergibt sich somit ein numerischer Unterschied in der Häufigkeit der Todesfälle zugunsten von Neratinib.

Da zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund der Vorgaben im Protokoll keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt werden können, kann ein Zusatznutzen gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten – in der Studie als Placebo-Behandlung umgesetzt – für die Endpunktkategorie Mortalität derzeit noch **nicht belegt** werden.

## **Morbidität**

### *Rezidive*

Der kombinierte Endpunkt Rezidive untersucht das krankheitsfreie Überleben und kennzeichnet das Versagen des eingesetzten kurativen Therapieansatzes. In der vorliegenden Indikation bedeutet dieses Versagen in den überwiegenden Fällen das Fortschreiten der Erkrankung in die metastasierte und somit nicht mehr heilbare Situation (siehe Abschnitt 4.2.5.2 und dort insbesondere Tabelle 4-2).

Für die Therapie mit Neratinib zeigt sich gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29; 0,69];  $p=0,0002$ ), was einer Risikoreduktion für das Auftreten eines Rezidivs oder dem Tod um 55% entspricht. Dieses Ergebnis wird durch die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt und zeigt sich auch in den Analysen auf Basis der späteren Datenschnitte. Darüber hinaus zeigen sowohl die im Endpunkt enthaltenen Einzelkomponenten Fernmetastasen und lokales/regionäres invasives Rezidiv statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Neratinib als auch die explorative Auswertung unter Berücksichtigung von Ereignissen, die potenziell als Sekundär-Neoplasien zu betrachten sind (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und dort insbesondere Tabelle 4-23). In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass die extendierte adjuvante Therapie mit Neratinib gegenüber der zVT das Risiko für Fernmetastasen um 48% (HR [95%-KI]: 0,52 [0,31; 0,85];  $p=0,0097$ ) und das Risiko für ein lokales/regionales invasives Rezidiv um 77% (HR [95%-KI]: 0,23 [0,05; 0,71];  $p=0,0120$ ) reduziert.

Die geschilderte Reduktion des Rezidiv-Risikos ist in hohem Maße patientenrelevant. Neben den für Betroffene belastenden emotionalen Aspekten eines Rezidivs des Mammakarzinoms, geht ein Rezidiv einher mit zusätzlichen ambulanten Visiten und ggf. stationären Krankenhausaufenthalten. Die Behandlung des Rezidivs richtet sich nach der vorliegenden Form, dem Stadium der Erkrankung und den Tumoreigenschaften. Bei einem lokalen Rezidiv wird für gewöhnlich versucht, das Tumorgewebe zunächst operativ zu entfernen (sofern Größe und Lage des Tumors dies zulassen). Im Anschluss werden Chemo-, Strahlen-, Antihormon- bzw. Antikörpertherapie wie bei der Ersterkrankung in Erwägung gezogen und aufeinander abgestimmt. Die Behandlung eines Lokalrezidivs folgt einem kurativen Ansatz. Sehr viel häufiger tritt ein Rezidiv in der vorliegenden Indikation jedoch als peripheres Rezidiv mit Fernmetastasierung auf (siehe Abschnitt 4.2.5.2 und dort insbesondere Tabelle 4-2). Eine Fernmetastasierung bedeutet eine palliative, d. h. nicht mehr mit dem Ziel einer Heilung angehbare, Situation. Dies bedeutet für die Patienten eine kontinuierlich medikamentöse (inkl. chemotherapeutische) Behandlung sowie ggf. palliative Operationen und Strahlentherapien. Auch hier wird die genaue Therapieplanung auf Lage und Ausbreitung des Tumorgewebes ausgerichtet. In der Regel sind häufige und längere Krankenhausaufenthalte erforderlich. Zudem sind die Patienten häufig in ihrer Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität eingeschränkt und

versterben schlussendlich an ihrer Erkrankung. Entsprechend wird der Endpunkt Rezidive in Nutzenbewertungen zu anderen onkologischen Indikationen vom IQWiG als schwer/schwerwiegend eingestuft (23).

#### *Zeit bis zur Folgetherapie*

Die Zeit bis zur Folgetherapie untersucht die Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Anti-Tumorbehandlung oder dem Tod. Für die Therapie mit Neratinib zeigt sich auf Basis der Studie ExteNET ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83];  $p=0,0059$ ). Dieser Vorteil für Neratinib entspricht einer Risikoreduktion um 47% eine Folgetherapie aufgrund des Auftretens eines Rezidivs einleiten zu müssen und wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Eine Folgetherapie bedeutet – wie zuvor geschildert – für die Patientinnen eine hohe psychische und physische Belastung durch das Wissen um ein aufgetretenes Rezidiv und dem damit notwendigen Einsatz weiterer Therapiemaßnahmen zur Behandlung dieses Rezidivs, die mit jeder weiteren Therapielinie limitierter werden. Als nachfolgende Therapien sind häufig Chemotherapien angezeigt. So erhielten in der Studie ExteNET bis zum letzten verfügbaren Datenschnitt (01.03.2017) insgesamt 15,7% der Patientinnen im Neratinib-Arm und 20,5% der Patientinnen im Placebo-Arm eine Folgetherapie (siehe Tabelle 4-29). Dabei kamen neben antihormonellen (Neratinib vs. Placebo: 11,4% vs. 11,7%) und zielgerichteten Therapien (5,5% vs. 9,4%) häufig auch Chemotherapien zum Einsatz (5,3% vs. 9,1%), die mit entsprechenden Nebenwirkungen wie Alopezie, Neurotoxizität, Hand-Fuß-Syndrom, Neutropenie, Kardiotoxizität und Myelosuppression verbunden sind.

#### *Gesundheitszustand: EQ-5D VAS*

Die Beurteilung des Gesundheitszustandes erfolgt durch die Patientinnen selbst und stellt damit einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Über die Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt sich für die EQ-5D VAS in beiden Studienarmen ein vergleichbares Bild und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Neratinib-Therapie und Placebo (LS-Mean [95%-KI]: -0,73 [-1,82; 0,36];  $p=0,1906$ ). Zu berücksichtigen ist, dass die Ergebnisse aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht für alle Patientinnen auf dem gesamten ursprünglich geplanten Erhebungszeitraum (1 Jahr oder bis zum vorzeitigen Abbruch) basieren und somit nur eingeschränkt interpretierbar sind.

#### *Fazit*

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Neratinib gegenüber der zVT, der auf einer langfristigen Vermeidung von Rezidiven und der bedeutenden Verhinderung schwerwiegender Folgekomplikationen basiert.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-B*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der untersuchten Patientinnen wurde mittels des indikationsspezifischen Fragebogens FACT-B abgebildet, welcher sich aus dem generischen Grundmodul FACT-G und einer weiteren indikationsspezifischen Subskala zusammensetzt. In

der Studie ExteNET zeigen sich in den nutzenbewertungsrelevanten Skalen des FACT-B sowohl für Neratinib als auch für die zVT Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Vorteil für die Therapie mit Neratinib gegenüber Placebo zeigt sich für die BCS, wohingegen Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib beim FACT-G Gesamtscore und beim TOI-PFB auftraten. Diese Ergebnisse waren dabei zwar statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant.

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht für alle Patientinnen auf dem gesamten ursprünglich geplanten Erhebungszeitraum (1 Jahr oder bis zum vorzeitigen Abbruch) basieren und somit nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Neratinib gegenüber der zVT somit **nicht belegt**.

### ***Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse***

Zur Beurteilung der Verträglichkeit, wurden sämtliche UE erfasst, die während der Behandlungsphase und bis 28 Tage nach Einnahme der letzten Dosis auftraten oder sich verschlechterten. Um den Behandlungsunterschied abzubilden, wird jeweils die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses analysiert und – soweit berechenbar – das HR als Effektschätzer herangezogen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib erfolgt gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten, welches in der hier vorliegenden Studie ExteNET als Placebo operationalisiert wurde. Bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Neratinib ist zu beachten, dass hier die Verträglichkeit eines aktiven, hoch-wirksamen onkologischen Wirkstoffes mit einer Placebo-Behandlung verglichen wird. Eine Placebo-Behandlung enthält keinen aktiven Wirkstoff und somit sind auch keine Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen zu erwarten. Das Abwägen von etwaigen Nachteilen gegenüber Placebo in der Verträglichkeit mit den Vorteilen gegenüber Placebo in der Wirksamkeit – operationalisiert durch die Vermeidung des Wiederauftretens bzw. Fortschreitens der onkologischen und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung – ist entsprechend von ganz besonderer Bedeutung.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib zeigen sich für die Gesamtraten der UE (HR [95%-KI]: 2,82 [2,52; 3,15];  $p < 0,0001$ ), der schweren UE (HR [95%-KI]: 5,57 [4,50; 6,94];  $p < 0,0001$ ), sowie der zum Therapieabbruch führenden UE (HR [95%-KI]: 7,15 [5,12; 10,29];  $p < 0,0001$ ). Bei SUE zeigte sich zwar in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib, da dieser Unterschied jedoch in der Inzidenzanalyse nicht bestätigt wurde und außerdem geringfügig ist, ist hier nicht von einem geringeren Nutzen auszugehen (HR [95%-KI]: 1,49 [1,01; 2,21];  $p = 0,0411$ , RR [95%-KI]: 1,19 [0,82; 1,74];  $p = 0,3568$ ).

Die Auswertungen der UE von besonderem Interesse zeigen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Neratinib hinsichtlich gastrointestinaler Ereignisse (HR [95%-KI]: 7,55 [6,53; 8,74];  $p < 0,0001$ ), dermatologischer Ereignisse (HR

[95%-KI]: 2,07 [1,72; 2,52];  $p < 0,0001$ ), hepatologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,46 [1,75; 3,51];  $p < 0,0001$ ), hämatologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,67 [1,66; 4,40];  $p < 0,0001$ ) sowie nephrologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,14 [1,64; 12,62];  $p = 0,0025$ ). Keine Behandlungsunterschiede im Vergleich zu Placebo wurden hinsichtlich kardiologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,93 [0,70; 1,24];  $p = 0,6130$ ), Torsade de Pointes/QT-Verlängerung (HR [95%-KI]: 0,85 [0,58; 1,26];  $p = 0,4273$ ) sowie pulmonaler Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,08 [0,52; 82,54];  $p = 0,1863$ ) beobachtet.

Einzelne UE, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Neratinib zeigten, betrafen die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z. B. Fatigue, Schleimhautentzündung), die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (z. B. Hautausschlag, Nagelerkrankung, Hautfissuren), die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z. B. Harnwegsinfektion, Paronychie), die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Appetit vermindert und Dehydratation), die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Anämie), sowie die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Dysurie).

UE mit schwerer Ausprägung, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Neratinib zeigten, betrafen die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz und Übelkeit), die SOC Untersuchungen (Alanin-Aminotransferase erhöht) sowie die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Fatigue).

Bezüglich SUE zeigte sich lediglich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied in der Ereigniszeitanalyse zuungunsten von Neratinib.

Gastrointestinale Komplikationen wie Diarrhoe sind häufige Begleiterscheinungen bei onkologischen Erkrankungen. Sie können durch verschiedene Infektionen hervorgerufen werden, oder mit einer Systemtherapie assoziiert sein (57). Für die Behandlung der nicht-infektiösen Diarrhoe steht eine Auswahl an allgemeinen und spezifischen Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie zur Verfügung und lässt sich im Allgemeinen gut behandeln. Die Therapie der Wahl stellt dabei v. a. die orale Gabe von Loperamid dar. Darüber hinaus ist bei stärkeren Formen des Durchfalls der Ausgleich des Wasser- und Elektrolytverlustes durch Rehydratationslösungen von großer Wichtigkeit, die bei weniger schweren Verläufen aber auch durch Saftlösungen ersetzt werden können. Die Diarrhoe ist ein für das Sicherheitsprofil von Neratinib bekanntes UE, was daher frühzeitig erkannt und therapiert werden kann. Entsprechende Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie der Diarrhoe sowie entsprechend Materialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten sind Teil des Risikomanagement-Plans von Neratinib.

Wie in der Studie ExteNET gezeigt, folgt die Diarrhoe unter Neratinib einem bestimmten Muster (siehe Anhang 4-H und dort insbesondere Tabelle 4-70) (47). So tritt dieses Ereignis relativ schnell nach Start der Therapie auf (mediane Zeit bis zum Auftreten unter Berücksichtigung aller Schweregrade: 2 Tage). Der Median für die Dauer einer einzelnen Diarrhoe-

Episode jeglichen Schweregrades liegt bei 4 Tagen. Schwere Diarrhoe (dabei handelt es sich fast ausschließlich um Grad 3) trat meistens innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Neratinib-Therapie auf; danach nahm die Häufigkeit markant ab (40). Der Median für die kumulierte Dauer von Diarrhoe Grad 3 lag bei 5 Tagen. Schwerwiegende Diarrhoe trat nur selten auf (1,5%). Dies spricht dafür, dass die meisten Fälle keinen komplizierten Verlauf aufweisen. Darüber hinaus wurden unter Neratinib weder kumulative noch irreversible Toxizitäten beobachtet (1). Es lässt sich daher schlussfolgern, dass eine Neratinib-assoziierte Diarrhoe einem bestimmten Muster folgt und in ihrem Verlauf vorhersehbar ist; sie ist in der Regel von kurzer Dauer, tritt innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf und ist nicht mit Komplikationen oder langfristigen Folgen verbunden (41).

Bei der Interpretation ist zudem zu beachten, dass in der Studie ExteNET keine systematische anti-diarrhoische Prophylaxe vorgeschrieben war. Antidiarrhoika wurden somit i.d.R. erst verabreicht, nachdem die Diarrhoe bereits aufgetreten war<sup>20</sup>. Um das Diarrhoe-Risiko zu verringern, werden Patienten, die Neratinib gemäß Fachinformation erhalten, angewiesen, eine prophylaktische Antidiarrhoika-Therapie zusammen mit der ersten Neratinib-Dosis zu beginnen und diese während der ersten 1–2 Monate der Behandlung regelmäßig einzunehmen (1).

Zwischenergebnisse der Phase-II-CONTROL-Studie – einer klinischen Prüfung bei Patientinnen mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom und Anwendung der extendierten Adjuvanz mit Neratinib unter Nutzung verschiedener Diarrhoe-Prophylaxe-Konzepte – haben gezeigt, dass die prophylaktische Gabe von Loperamid das Auftreten von Durchfall reduziert (58, 59). So trat in der CONTROL-Studie bei 20% der Patienten mit Loperamid-Prophylaxe kein Durchfall auf gegenüber 5% in der Studie ExteNET; Durchfall mit Schweregrad 2 oder 3 trat bei 55% der Patienten auf gegenüber 72% in der Studie ExteNET. Zwischenergebnisse dieser Studie zeigten weiterhin, dass durch die prophylaktische Gabe von Loperamid in Kombination mit Colestipol oder Budesonid die Inzidenz und Dauer einer Neratinib-assoziierten Diarrhoe noch weiter gesenkt werden kann. So trat in der CONTROL-Studie bei 21% der Patienten mit Loperamid+Colestipol-Prophylaxe Diarrhoe vom Schweregrad 3 auf, verglichen mit 40% in der Studie ExteNET (58). Mittels systematischer und früh einsetzender Prophylaxe ist somit ein adäquates Management der Diarrhoe möglich.

Neben den genannten Behandlungsunterschieden zuungunsten von Neratinib zeigen sich auch statistisch signifikante Unterschiede, die zugunsten von Neratinib ausfallen. UE, bei denen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Neratinib beobachtet wurde, sind zum Beispiel Arthralgie (HR [95%-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; p=0,0028) aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Eine Arthralgie ist durch eine Schmerzhaftigkeit eines Gelenkes gekennzeichnet, die zum Teil mit langwierigen therapeutischen Maßnahmen verbunden sein und entsprechend die Lebensqualität beeinflussen kann. Dieser Vorteil wird zudem durch den statistisch signifikanten Vorteil für Neratinib bei schweren UE

---

<sup>20</sup> Erst mit in Krafttreten von Amendment 7 (November 2010) wurden zusätzliche Maßnahmen zur Überwachung und dem klinischen Management der bis dahin bereits häufig beobachteten Diarrhoe eingeführt. Ab diesem Zeitpunkt musste den Patientinnen ab der ersten Einnahme von Neratinib Loperamid zur Verfügung gestellt werden. Eine systematische anti-diarrhoische Prophylaxe war aber auch ab diesem Zeitpunkt nicht vorgeschrieben.



in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bestätigt (HR [95%-KI]: 0,18 [0,03; 0,66];  $p=0,0123$ ). Weitere Vorteile zugunsten der Neratinib-Therapie zeigen sich für die SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,63 [0,46; 0,86];  $p=0,0032$ ) und UE mit dem PT Hitzewallung (HR [95%-KI]: 0,38 [0,23; 0,62];  $p<0,0001$ ). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Neratinib konnte zudem für UE mit dem PT Lymphödem (HR [95%-KI]: 0,41 [0,16; 0,93];  $p=0,0370$ ) gezeigt werden. Lymphödeme sind mit einer Inzidenz von 20–30% eine häufige Begleiterscheinung bei Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen die axillären Lymphknoten entfernt wurden. Dadurch kommt es zu einer Wassereinlagerung in den Extremitäten, was eine Einschränkung der Bewegungsfähigkeit und damit einhergehender Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten kann (25). Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Neratinib wurden auch für UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen (HR [95%-KI]: 0,67 [0,49; 0,90];  $p=0,0077$ ) gezeigt.

Insgesamt betrachtet sind die unter der Therapie mit Neratinib häufiger aufgetretenen UE bekannte Nebenwirkungen von Krebstherapien und meist von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Sie sind generell für erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut behandelbar. Darüber hinaus wurden unter Neratinib weder kumulative noch irreversible Toxizitäten beobachtet. Da der Vergleich der Verträglichkeit von Neratinib gegenüber einem inaktiven Komparator erfolgte, lässt sich ein geringerer Nutzen für Neratinib für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht ausschließen. Die Abwägung des Nutzens von Neratinib ist dabei immer unter Beachtung dieses Placebo-Vergleichs vorzunehmen. Zudem gibt es im Anwendungsgebiet von Neratinib zur extendierten Adjuvantz derzeit keine Therapiealternative für die Patienten, was neben den erheblichen Morbiditäts-Vorteilen ebenfalls berücksichtigt werden muss.

Unter Abwägung der beobachteten Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib mit den ebenfalls beobachteten Vorteilen von Neratinib gegenüber Placebo wird für die Endpunktkategorie unerwünschter Ereignisse insgesamt ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes** durch Neratinib abgeleitet.

### **Zusatznutzen in der Gesamtschau**

Das Mammakarzinom ist mit ca. 70.000 erkrankten Frauen pro Jahr immer noch die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Für Patienten mit einem HER2-positiven Mammakarzinom steht als adjuvante Therapiemaßnahme derzeit eine Behandlung mit Trastuzumab, eingebettet in ein Chemotherapie-Regime, zur Verfügung. Speziell in der hier untersuchten Teilpopulation der Patienten mit HR-positiven, HER2-positiven Tumoren scheint jedoch ein sehr spezifisches Risikoprofil vorzuliegen. Während in der HR-negativen, HER2-positiven Situation die Wahrscheinlichkeit einer Heilung nach einem krankheitsfreien Intervall von ca. 5 Jahren sehr hoch ist, bleibt das Risiko für eine Fernmetastasierung für HR-positive, HER2-positive Patienten weiterhin bestehen. Daher besteht gerade für dieses Patientenkollektiv ein hoher medizinischer Bedarf, das Rezidiv-Risiko nach einer Trastuzumab-basierten Adjuvantz weiter zu senken und somit insbesondere eine nur mehr palliativ behandelbare Fernmetastasierung, inkl. des damit verbundenen limitierten Gesamtüberlebens (Median 40-57 Monate)

und der Notwendigkeit Lebensqualität-limitierender Folgetherapien – wie sequenziell aufeinander folgende, palliative Chemotherapien – zu vermeiden. Die extendierte Adjuvantanz mit dem pan-HER-Inhibitor Neratinib deckt diesen therapeutischen Bedarf durch die weitere Reduktion des Rezidiv-Risikos.

Der oben dargestellte Zusatznutzen der Neratinib-Therapie gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten besteht in der Überlegenheit bezüglich der Verringerung des Rezidiv-Risikos (insbesondere: Verringerung des Risikos für ein lokales/regionales invasives Rezidiv sowie für eine Fernmetastasierung) sowie der Zeit bis zur Folgetherapie in Verbindung mit einem generell gut charakterisierten und gut handhabbarem Nebenwirkungsprofil.

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2.6 dargestellten Subgruppenanalysen ergeben kein einheitliches Bild bezüglich etwaiger Subgruppenmodifikationen. Aus Sicht von Pierre Fabre gilt der Zusatznutzen daher für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Neratinib.

Basierend auf den hier dargelegten Analysen liegt für die Therapie mit Neratinib zur erweiterten adjuvanten Behandlung von Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben, nach Abwägung der deutlichen Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit mit den Einschränkungen hinsichtlich der Verträglichkeit, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, vor, der für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet gilt.

#### 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 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                                                                                                                                | Ausmaß des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben | Beträchtlich             |
| HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; 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 zutreffend.

##### 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 zutreffend.

##### 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 2005<sup>21</sup>, Molenberghs 2010<sup>22</sup>). 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.

<sup>21</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>22</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>23</sup>) 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 2006<sup>24</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.6 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).*

---

<sup>23</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>24</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

**Studie ExteNET**

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Neratinib (HKI-272) After Trastuzumab in Women with Early-Stage HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer.

Quellen:

- Studienbericht (47)
- Registereinträge (42-46)
- Publikation (36-41)
- Zusatzanalysen (60)

**4.7 Referenzliste**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Nerlynx® 40 mg Filmtabletten (Neratinib). Stand Oktober 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2019-B-163. 2019.
3. Bundesministerium für Justiz und für Verbraucherschutz. 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. 9.8. 2019. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 30.10.2019]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07. 2017. [Zugriff
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 06.11.2019]
6. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol. 2007;25(15):2127-32.
7. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017;389(10075):1195-205.

8. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-52.
9. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
10. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, Jr., et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3366-73.
11. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9897):1021-8.
12. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
13. Lambertini M, Campbell C, Gelber RD, Viale G, McCullough A, Hilbers F, et al. Dissecting the effect of hormone receptor status in patients with HER2-positive early breast cancer: exploratory analysis from the ALTTO (BIG 2-06) randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(1):103-14.
14. Romond E, Suman V, Jeong J-H. Highlights in the management of breast cancer from the 2012 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) - Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Final Planned Joint Analysis of Overall Survival (OS) From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2013;11(2 Suppl 2):6-23.
15. Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Boyle F, et al. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res.* 2015;17:56.
16. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Marcom PK, Moy B, Rugo HS, et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2012;14(5):R129.
17. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):741-8.
18. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34.
19. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Version 2019.1. 2019. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\\_deutsch/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2018.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf). [Zugriff am: 09.10.2019]

20. Ribeiro JT, Macedo LT, Curigliano G, Fumagalli L, Locatelli M, Dalton M, et al. Cytotoxic drugs for patients with breast cancer in the era of targeted treatment: back to the future? *Ann Oncol.* 2012;23(3):547-55.
21. Adamowicz K, Jassem J, Katz A, Saad ED. Assessment of quality of life in advanced breast cancer. An overview of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(5):554-8.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab\\_D-363\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf). [Zugriff am: 30.10.2019]
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 785 Pembrolizumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. [Zugriff
24. Jenkins M, Weiss MC, Breastcancer.org. Patient perspectives on HER2+ breast cancer recurrence: results from an online patient survey. 2018.
25. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, August 2019 AWMF Registernummer 032-045OL. 2019. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. [Zugriff am: 09.10.2019]
26. Wörmann B, Aebi, S., Balic, M., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., Krug, B., Overkamp, F., Rick, O., Wenz, F., Lüftner, D.,. Onkopedia Leitlinie – Mammakarzinom des Mannes. 2016. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 22.10.2019]
27. Wörmann B, Aebi, S., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., et al.,. Onkopedia Leitlinie – Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 29.05.2019]
28. Szende A, Janssen B, Canbasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. 2014. Verfügbar unter: [https://eq-5dpublications.euroqol.org/download?id=0\\_54006&fileId=54415](https://eq-5dpublications.euroqol.org/download?id=0_54006&fileId=54415). [Zugriff
29. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument - Version 3.0. 2019. Verfügbar unter: [www.euroqol.org](http://www.euroqol.org). [Zugriff
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (Rapid Report). 2011. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html>. [Zugriff
31. 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf). [Zugriff am: 30.10.2019]

32. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulskey DS, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):974-86.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 214 Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01\\_Trastuzumab-Emtansin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf). [Zugriff am: 30.10.2019]
34. Webster K, L. O, Peterman A, Lent L, Cella D. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. *Quality of Life Research.* 1999;8(7):604.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 491 Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Palbociclib-D-264.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf). [Zugriff am: 30.10.2019]
36. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):367-77.
37. Chia SKL, Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, Delaloge S, Moy B, et al. PIK3CA alterations and benefit with neratinib: analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Research.* 2019;21(1):39.
38. Delaloge S, Cella D, Ye Y, Buyse M, Chan A, Barrios CH, et al. Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2-positive early-stage breast cancer: longitudinal analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Ann Oncol.* 2019;30(4):567-74.
39. Iwata H, Masuda N, Kim SB, Inoue K, Rai Y, Fujita T, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients from Asia with early stage HER2-positive breast cancer. *Future Oncol.* 2019;15(21):2489-501.
40. Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-700.
41. Mortimer J, Di Palma J, Schmid K, Ye Y, Jahanzeb M. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):32.
42. ClinicalTrials.gov. NCT00878709 - Titel: Study Evaluating The Effects Of Neratinib After Adjuvant Trastuzumab In Women With Early Stage Breast Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00878709>. [Zugriff am: 16.07.2019]
43. EU-CTR. 2008-007345-31 - Titel: A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial of Neratinib (HKI-272) After Trastuzumab in Women With Early-Stage HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer. 2019. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-007345-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007345-31). [Zugriff am: 16.07.2019]
44. ICTRP. NCT00878709 - Titel: Study Evaluating The Effects Of Neratinib After Adjuvant Trastuzumab In Women With Early Stage Breast Cancer. 2019. Verfügbar



- unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00878709>. [Zugriff am: 16.07.2019]
45. ICTRP. PER-008-10 - Titel: A randomized double-blind placebo-controlled trial of Neratinib (HKI-272) after trastuzumab in women with early-stage HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-008-10>. [Zugriff am: 16.07.2019]
46. PharmNet.Bund. 2008-007345-31 - Titel: A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial of Neratinib (HKI-272) After Trastuzumab in Women With Early-Stage HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=17&docId=4&changebranch=true>. [Zugriff am: 16.07.2019]
47. Puma Biotechnology Inc. CLINICAL STUDY REPORT: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Neratinib (HKI-272) After Trastuzumab in Women with Early-Stage HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer. 2016.
48. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe 2017. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=EA6DD63FDA4C08EE13905269493F644E.2\\_cid298?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=EA6DD63FDA4C08EE13905269493F644E.2_cid298?blob=publicationFile). [Zugriff am: 28.05.2019]
49. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma. Die Therapie des frühen Mammakarzinoms in Deutschland. 2016. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2016/Die\\_Therapie\\_des\\_fruehen\\_Mammakarzinoms\\_in\\_Deutschland\\_2016.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2016/Die_Therapie_des_fruehen_Mammakarzinoms_in_Deutschland_2016.pdf). [Zugriff am: 06.11.2019]
50. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry 2015. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/116860/download>. [Zugriff am: 06.11.2019]
51. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 06.11.2019]
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 669 Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pertuzumab-D-363.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf). [Zugriff am: 20.06.2019]
53. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019.
54. Denduluri N, Somerfield MR, Eisen A, Holloway JN, Hurria A, King TA, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016;34(20):2416-27.

55. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 3.2019). 2019. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). [Zugriff am: 04.11.2019]
56. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2018;36(23):2433-43.
57. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Machmeyer G, et al. Onkopedia Leitlinie – Gastrointestinale Komplikationen (Schwerpunkt: Diarrhoe und Colitis) bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-komplikationen-schwerpunkt-diarrhoe-und-colitis-bei-patienten-mit-haematologischen-und-onkologischen-erkrankungen/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 23.09.2019]
58. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, R. B, Chan A, Chien AJ, et al. Effect of prophylaxis on neratinib-associated diarrhea and tolerability in patients with HER2+ early-stage breast cancer: Phase II CONTROL trial. J Clin Oncol. 2019;37(15\_suppl):548.
59. Hurvitz S, Chan A, Iannotti N, Ibrahim E, Chien J, Chan N, et al. Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylaxis on neratinib-associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast cancer: the CONTROL trial. 2017.
60. Pierre Fabre Pharma GmbH. Zusatzanalysen zur Studie ExteNET. 2019.
61. Wong SS, 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):451-5.
62. Puma Biotechnology Inc. Neratinib Search Strategy for Adverse Events of Special Interest.

**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):

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 08.12.2010                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1980 to 2010 week 50                                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>25</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 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             |

<sup>25</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Datenbankname** EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials**Suchoberfläche** Ovid**Datum der Suche** 19.09.2019**Zeitsegment** EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials  
bis August 2019**Suchfilter** Es wurde kein Filter verwendet

| # | Suchbegriffe                         | Ergebnis |
|---|--------------------------------------|----------|
| 1 | (Neratinib or Nerlynx).mp.           | 101      |
| 2 | (HKI-272 or "HKI 272" or HKI272).mp. | 20       |
| 3 | (PB-272 or "PB 272" or PB272).mp.    | 0        |
| 4 | 698387-09-6.mp.                      | 1        |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4                     | 109      |

**Datenbankname** EMBASE Classic+EMBASE**Suchoberfläche** Ovid**Datum der Suche** 19.09.2019**Zeitsegment** 1947 bis 18. September 2019**Suchfilter** Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 –  
Strategy minimizing difference between sensitivity and  
specificity (61).

| #  | Suchbegriffe                         | Ergebnis  |
|----|--------------------------------------|-----------|
| 1  | (Neratinib or Nerlynx).mp.           | 1.513     |
| 2  | (HKI-272 or "HKI 272" or HKI272).mp. | 444       |
| 3  | (PB-272 or "PB 272" or PB272).mp.    | 11        |
| 4  | 698387-09-6.rn.                      | 0         |
| 5  | 1 or 2 or 3 or 4                     | 1.727     |
| 6  | random*.tw.                          | 1.472.803 |
| 7  | placebo*.mp.                         | 453.407   |
| 8  | double-blind*.tw.                    | 208.639   |
| 9  | 6 or 7 or 8                          | 1.736.751 |
| 10 | 5 and 9                              | 354       |

|                 |                                                                                                                                          |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datenbankname   | Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily                                                  |
| Suchoberfläche  | Ovid                                                                                                                                     |
| Datum der Suche | 19.09.2019                                                                                                                               |
| Zeitsegment     | 1946 bis 17. September 2019                                                                                                              |
| Suchfilter      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (61). |

Der Filter wurde leicht modifiziert, damit sowohl die englische als auch amerikanische Schreibweise berücksichtigt wird.

| #  | Suchbegriffe                         | Ergebnis |
|----|--------------------------------------|----------|
| 1  | (Neratinib or Nerlynx).mp.           | 257      |
| 2  | (HKI-272 or "HKI 272" or HKI272).mp. | 44       |
| 3  | (PB-272 or "PB 272" or PB272).mp.    | 2        |
| 4  | 698387-09-6.mp.                      | 1        |
| 5  | 1 or 2 or 3 or 4                     | 285      |
| 6  | randomi#ed controlled trial.pt.      | 489.488  |
| 7  | randomi#ed.mp.                       | 837.062  |
| 8  | placebo.mp.                          | 207.283  |
| 9  | 6 or 7 or 8                          | 894.380  |
| 10 | 5 and 9                              | 32       |

#### 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:

|                        |                                                                                                                                 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov                                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>                                                       |
| <b>Datum der Suche</b> | 08.12.2010                                                                                                                      |
| <b>Suchstrategie</b>   | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| <b>Treffer</b>         | 23                                                                                                                              |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |                                                                                                                 |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | clinicaltrials.gov                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>     |
| <b>Datum der Suche</b> | 19.09.2019                                                                                                      |
| <b>Suchstrategie</b>   | Neratinib OR Nerlynx OR HKI-272 OR HKI 272 OR HKI272 OR PB-272 OR PB 272 OR PB272 OR 698387-09-6 [Intervention] |
| <b>Treffer</b>         | 55                                                                                                              |

|                        |                                                                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 19.09.2019                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>   | Neratinib OR Nerlynx OR HKI-272 OR "HKI 272" OR HKI272 OR PB-272 OR "PB 272" OR PB272 OR 698387-09-6                          |
| <b>Treffer</b>         | 19                                                                                                                            |

|                        |                                                                                                         |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 19.09.2019                                                                                              |
| <b>Suchstrategie</b>   | Neratinib OR Nerlynx OR HKI-272 OR "HKI 272" OR HKI272 OR PB-272 OR "PB 272" OR PB272 OR 698387-09-6    |
| <b>Treffer</b>         | 71                                                                                                      |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | PharmNet.Bund                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Datum der Suche</b> | 19.09.2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>   | ?neratinib? [Active substance] ODER<br>?nerlynx? [Active substance] ODER<br>?HKI?272? [Active substance] ODER<br>?PB?272? [Active substance] ODER<br>?698387-09-6? [Active substance]<br><br>?neratinib? [Product name/code] ODER<br>?nerlynx? [Product name/code] ODER<br>?HKI?272? [Product name/code] ODER<br>?PB?272? [Product name/code] ODER<br>?698387-09-6? [Product name/code]<br><br>?neratinib? [Textfelder] ODER<br>?nerlynx? [Textfelder] ODER<br>?HKI?272? [Textfelder] ODER<br>?PB?272? [Textfelder] ODER<br>?698387-09-6? [Textfelder] |
| <b>Treffer</b>         | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**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 (siehe Tabelle 4-1) |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| (1) | Debiasi, M.; Polanczyk, C. A.; Ziegelmann, P.; Barrios, C.; Cao, H.; Dignam, J. J.; Goss, P.; Bychkovsky, B.; Finkelstein, D. M.; Guindalini, R. S.; Filho, P.; Albuquerque, C.; Reinert, T.; de Azambuja, E. Olopade, O.. 2018. Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: A network meta-analysis. <i>Frontiers in Oncology</i> , 8 (MAY) (no pagination)(156) | Anderer Publikationstyp             |
| (2) | Li, J.. 2019. Diarrhea With HER2-Targeted Agents in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> , 59(7): 935-946                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Anderer Publikationstyp             |
| (3) | Li, J.Sun, W.. 2018. Fatigue with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Journal of Chemotherapy</i> , 30(6-8): 323-331                                                                                                                                                                                                                                                             | Anderer Publikationstyp             |
| (4) | Zhao, B.; Zhao, H.Zhao, J.. 2018. Impact of hormone receptor status on the efficacy of HER2-targeted treatment. <i>Endocrine-Related Cancer</i> , 25(6): 687-697                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kein patientenrelevanter Endpunkt   |

#### 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

| Register           | Trefferzahl<br>Anhang 4-B1 | Ausgeschlossene<br>Registereinträge Anhang 4-D1 | Eingeschlossene<br>Registereinträge Tabelle 4-6 |
|--------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| clinicaltrials.gov | 55                         | 54 (Laufende Nr. 1-54)                          | 1                                               |
| EU-CTR             | 19                         | 18 (Laufende Nr. 55-72)                         | 1                                               |
| ICTRP              | 71                         | 69 (Laufende Nr. 73-141)                        | 2                                               |
| PharmNet.Bund      | 4                          | 3 (Laufende Nr. 142-144)                        | 1                                               |
| Summe              | $\Sigma=149$               | $\Sigma=144$                                    | $\Sigma=5$                                      |

| #                         | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund            |
|---------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>ClinicalTrials.gov</b> |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |
| (1)                       | NCT00146172   | Study Evaluating HKI-272 in Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146172</a>                                                                      | Keine RCT                  |
| (2)                       | NCT00266877   | Study Evaluating the Safety Of HKI-272 (Neratinib) In Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266877</a> | Andere Patientenpopulation |
| (3)                       | NCT00300781   | Study Evaluating HKI-272 (Neratinib) In Subjects With Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00300781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00300781</a>                            | Andere Vergleichstherapie  |
| (4)                       | NCT00366600   | Study Evaluating HKI-272 Administered to Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366600</a>                                               | Andere Patientenpopulation |
| (5)                       | NCT00380328   | HKI-272 Ketoconazole Drug Interaction Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00380328</a>                                                             | Andere Patientenpopulation |

| #    | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausschlussgrund            |
|------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (6)  | NCT00397046   | A Study Of The Safety And Tolerability Of HKI-272 Administered Orally To Japanese Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397046</a>           | Keine RCT                  |
| (7)  | NCT00398567   | A Phase 1/2 Study Of HKI-272 (Neratinib) in Combination With Trastuzumab (Herceptin) In Subjects With Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398567</a>    | Andere Intervention        |
| (8)  | NCT00445458   | A Phase 1/2 Study of HKI-272 (Neratinib) in Combination With Paclitaxel (Taxol) in Subjects With Solid Tumors and Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445458</a> | Keine RCT                  |
| (9)  | NCT00498745   | Study Comparing 2 New Formulations of HKI-272 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498745</a>                                                         | Andere Patientenpopulation |
| (10) | NCT00550212   | Study Evaluating Oral Administrations of HKI-272 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550212</a>                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (11) | NCT00706030   | Study Evaluating Neratinib (HKI-272) In Combination With Vinorelbine In Subjects With Solid Tumors And Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706030">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706030</a> | Keine RCT                  |
| (12) | NCT00708903   | Study to Examine the Effect of HKI-272 on Rhythms of the Heart (Cardiac Repolarization). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708903</a>                                         | Andere Patientenpopulation |
| (13) | NCT00741260   | Study Evaluating The Combination Of Neratinib And Capecitabine In Solid Tumors And Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00741260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00741260</a>                                | Keine RCT                  |
| (14) | NCT00757809   | Study Evaluating The Tolerability Of Multiple Doses Of HKI-272. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757809</a>                                                                  | Andere Patientenpopulation |
| (15) | NCT00768469   | Study Evaluating Safety And Tolerability, Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768469</a>                                                                           | Keine RCT                  |

| #    | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund            |
|------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (16) | NCT00777101   | Study Evaluating Neratinib Versus Lapatinib Plus Capecitabine For ErbB2 Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777101</a>                                                                                     | Andere Vergleichstherapie  |
| (17) | NCT00781430   | Study Evaluating The PK And Safety Of Neratinib In Healthy Subjects And Subjects With Chronic Liver Disease. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781430">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781430</a>                                                                                 | Andere Patientenpopulation |
| (18) | NCT00814060   | Study Evaluating TwoTablet Formulations of Neratinib (HKI-272). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814060</a>                                                                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (19) | NCT00838539   | Study Evaluating Neratinib In Combination With Temsirolimus In Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838539</a>                                                                                                   | Keine RCT                  |
| (20) | NCT00860223   | Study Evaluating The Potential Effect Of Multiple Doses Of Neratinib On The Pharmacokinetics Of A Single Dose Of Digoxin. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860223">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860223</a>                                                                    | Andere Patientenpopulation |
| (21) | NCT00864487   | Study Evaluating The Potential Effect Of Rifampin On The Pharmacokinetics Of Neratinib. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864487</a>                                                                                                      | Andere Patientenpopulation |
| (22) | NCT00915018   | Study Evaluating Neratinib Plus Paclitaxel VS Trastuzumab Plus Paclitaxel In ErbB-2 Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915018</a>                                                                         | Andere Intervention        |
| (23) | NCT00932464   | Study Evaluating The Effect Of A High-Fat Meal On The Pharmacokinetics Of Neratinib. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932464</a>                                                                                                         | Andere Patientenpopulation |
| (24) | NCT00958724   | Study Evaluating Neratinib In Combination With Vinorelbine In Subjects With Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958724</a>                                                                             | Keine RCT                  |
| (25) | NCT01008150   | Phase II Randomized Trial Evaluating Neoadjuvant Therapy With Neratinib and/or Trastuzumab Followed by Postoperative Trastuzumab in Women With Locally Advanced HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008150</a> | Andere Intervention        |

| #    | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund            |
|------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (26) | NCT01042379   | I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379</a>                                                                                                                       | Andere Vergleichstherapie  |
| (27) | NCT01111825   | Temsirolimus Plus Neratinib for Patients With Metastatic HER2-Amplified or Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111825</a>                                                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (28) | NCT01128842   | A Study Of Neratinib (HKI-272) And Capecitabine In Japanese With Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128842</a>                                                                                                                                   | Keine RCT                  |
| (29) | NCT01142063   | A Single Dose Bioequivalence Study Of Neratinib In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142063</a>                                                                                                                                            | Andere Patientenpopulation |
| (30) | NCT01423123   | Combination of Weekly Paclitaxel With Neratinib and Trastuzumab in Women With Metastatic HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423123</a>                                                                                           | Andere Patientenpopulation |
| (31) | NCT01494662   | HKI-272 for HER2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01494662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01494662</a>                                                                                                                                                   | Andere Patientenpopulation |
| (32) | NCT01670877   | Neratinib +/- Fulvestrant in Metastatic HER2 Non-amplified But HER2 Mutant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670877</a>                                                                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (33) | NCT01808573   | A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808573</a> | Andere Patientenpopulation |
| (34) | NCT01827267   | Neratinib With and Without Temsirolimus for Patients With HER2 Activating Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827267</a>                                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (35) | NCT01953926   | Neratinib HER Mutation Basket Study (SUMMIT). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953926</a>                                                                                                                                                                   | Keine RCT                  |

| #    | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund            |
|------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (36) | NCT01956253   | Single Subject Neratinib in Bladder Cancer (NRR). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01956253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01956253</a>                                                                                                        | Andere Patientenpopulation |
| (37) | NCT01960023   | Safety and Efficacy Study of Neratinib and Cetuximab to Treat Patients With Quadruple Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960023</a>                            | Andere Patientenpopulation |
| (38) | NCT02236000   | A Dose-Escalation Study Evaluating the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) With Neratinib in Women With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236000</a> | Andere Patientenpopulation |
| (39) | NCT02334501   | Open-label PK Study to Evaluate Lansoprazole and Neratinib in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334501</a>                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (40) | NCT02400476   | A Study Looking the Incidence and Severity of Diarrhea in Patients With Early-Stage HER2+ Breast Cancer Treated With Neratinib and Loperamide. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400476</a>           | Keine RCT                  |
| (41) | NCT02593708   | Phase1 of Neratinib+Trastuzumab, Pertuzumab, Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumors/HER2+. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593708</a>                                                    | Keine RCT                  |
| (42) | NCT02673398   | Neratinib in Treating Older Patients With Stage IV HER2-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673398</a>                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (43) | NCT02932280   | Safety and Dose Finding Study of Neratinib in Children and Young Adults With Cancer That Has Returned or Not Responded to Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932280</a>                     | Keine RCT                  |
| (44) | NCT02977780   | Individualized Screening Trial of Innovative Glioblastoma Therapy (INSIGHt). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977780</a>                                                                             | Andere Patientenpopulation |

| #    | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausschlussgrund            |
|------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (45) | NCT03065387   | Neratinib and Everolimus, Palbociclib, or Trastuzumab in Treating Participants With Refractory and Advanced or Metastatic Solid Tumors With EGFR Mutation/Amplification, HER2 Mutation/Amplification, or HER3/4 Mutation or KRAS Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065387</a> | Keine RCT                  |
| (46) | NCT03094052   | Diarrhea Prophylaxis in Patients With HER2+ Breast Cancer Treated With Trastuzumab and Neratinib, Followed by Neratinib Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094052</a>                                                                                                       | Andere Intervention        |
| (47) | NCT03101748   | Neratinib and Paclitaxel With or Without Pertuzumab and Trastuzumab Before Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101748</a>                                                                | Keine RCT                  |
| (48) | NCT03182634   | The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic CHOices (plasmaMATCH) Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182634</a>                                                                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (49) | NCT03289039   | Neratinib +/- Fulvestrant in HER2+, ER+ Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289039</a>                                                                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (50) | NCT03377387   | Capecitabine 7/7 Schedule With Neratinib in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377387</a>                                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (51) | NCT03457896   | Study of Neratinib +Trastuzumab or Neratinib + Cetuximab in Patients With KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer by HER2 Status. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457896</a>                                                                                     | Andere Patientenpopulation |
| (52) | NCT03786107   | HER-Seq: A Blood-based Screening Study to Identify Patients With HER2 Mutations for Enrollment Into Clinical Research Studies of Neratinib. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786107</a>                                                                                                | Keine RCT                  |

| #             | Studiennummer  | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund            |
|---------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (53)          | NCT03812393    | Evaluating the Efficacy of Neratinib on Live Cell HER2 Signaling Transduction Analysis Positive Triple Negative Breast. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812393</a>                                                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation |
| (54)          | NCT03919292    | Neratinib + Valproate in Advanced Solid Tumors, w/Expansion Cohort in Ras-Mutated Ca. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919292</a>                                                                                                                                                                                                        | Keine RCT                  |
| <b>EU-CTR</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |
| (55)          | 2005-003097-19 | Estudio de fase 2 de HKI-272 en sujetos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado A Phase 2 Study of HKI-272 in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003097-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003097-19</a>                                    | Andere Patientenpopulation |
| (56)          | 2005-003098-26 | Phase 2 Study of HKI-272 in Subjects with Advanced Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003098-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003098-26</a>                                                                                                                                        | Andere Patientenpopulation |
| (57)          | 2006-003215-52 | Estudio de Fase I/II de HKI-272 en combinación con trastuzumab (Herceptin) en sujetos con cáncer de mama avanzado A Phase I/II Study of HKI-272 in Combination With Trastuzumab (Herceptin) in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003215-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003215-52</a> | Andere Patientenpopulation |
| (58)          | 2006-006412-29 | A Phase 1 / 2 Study of HKI-272 in combination With Paclitaxel in Subjects With Solid Tumors and Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006412-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006412-29</a>                                                                                           | Keine RCT                  |
| (59)          | 2007-007885-39 | A Phase I/II Study of HKI-272 in Combination With Vinorelbine in Subjects With Solid Tumors and Metastatic Breast Cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007885-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007885-39</a>                                                                               | Andere Patientenpopulation |

| #    | Studiennummer  | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund            |
|------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (60) | 2008-001662-85 | Phase 1/2 Randomized, Open-label, Three Arm Study of Neratinib (HKI-272) vs. Neratinib + Capecitabine vs. Lapatinib + Capecitabine, in Subjects with Solid Tumors and ErbB-2 Positive Metastatic or l.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001662-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001662-85</a> | Andere Patientenpopulation |
| (61) | 2008-005425-11 | A Phase 2 Randomized Open Label Study of Neratinib versus Lapatinib plus Capecitabine for the Treatment of ErbB-2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005425-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005425-11</a>                                  | Andere Patientenpopulation |
| (62) | 2008-007803-10 | A Randomized, Open-Label, Two-Arm Study of Neratinib Plus Paclitaxel Versus Trastuzumab Plus Paclitaxel as First-Line Treatment for ErbB-2-Positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007803-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007803-10</a>        | Andere Patientenpopulation |
| (63) | 2009-013766-78 | A Phase I/II Trial of BMS-754807 in Combination with Trastuzumab (Herceptin®) in Subjects with Advanced or Metastatic Her-2-positive Breast Cancer Revised Protocol Number 01 (version 2.0, dated 0.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013766-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013766-78</a>   | Andere Intervention        |
| (64) | 2011-005215-86 | A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of Oral CO-1686 in Patients with Previously Treated Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86</a>                       | Andere Patientenpopulation |
| (65) | 2012-004492-38 | A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2-Directed Regimens in the Metastati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004492-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004492-38</a> | Andere Patientenpopulation |



| #    | Studiennummer  | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund            |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (66) | 2012-004743-68 | A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68</a>                                                         | Andere Patientenpopulation |
| (67) | 2012-005037-37 | A Phase I/II Trial of Temsirolimus Plus Neratinib for Patients with Metastatic HER2-Amplified or Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005037-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005037-37</a>                                                                            | Andere Patientenpopulation |
| (68) | 2013-002872-42 | An Open-Label, Phase 2 Study of Neratinib in Patients With Solid Tumors With Somatic Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, HER2, HER3) Mutations or EGFR gene amplification. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42</a>                       | Keine RCT                  |
| (69) | 2013-004391-35 | A Phase II Randomized Clinical Trial Evaluating Neoadjuvant Therapy Regimens with Weekly Paclitaxel plus Neratinib or Trastuzumab or Neratinib and Trastuzumab Followed by Doxorubicin and Cyclophosph.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004391-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004391-35</a> | Andere Patientenpopulation |
| (70) | 2014-000370-19 | TIGER-1: A Randomized, Open-Label, Phase 2/3 Study of CO-1686 or Erlotinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutant Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19</a>                    | Andere Patientenpopulation |
| (71) | 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 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005006-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005006-38</a>             | Andere Patientenpopulation |

| #            | Studiennummer          | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund            |
|--------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (72)         | 2015-004374-15         | An Open Label Study to Characterize the Incidence and Severity of Diarrhea in Patients with Early Stage HER2+ Breast Cancer Treated with Neratinib and Intensive Loperamide Prophylaxis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004374-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004374-15</a>                  | Keine RCT                  |
| <b>ICTRP</b> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |
| (73)         | CTRI/2009/091/000593   | A Clinical trial of Investigational Agent in Combination With Paclitaxel in Subjects With Advanced Solid Tumors and Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000593">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000593</a>                                                                                                              | Andere Intervention        |
| (74)         | CTRI/2009/091/000817   | A clinical trial to study the effect of HKI-272 in subjects with Advanced breast cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000817">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000817</a>                                                                                                                                                        | Andere Vergleichstherapie  |
| (75)         | CTRI/2009/091/000942   | A Study of Neratinib Plus Paclitaxel Versus Trastuzumab Plus Paclitaxel as First-Line Treatment for ErbB-2-Positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000942">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000942</a>                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (76)         | EUCTR2005-003097-19-ES | Estudio de fase 2 de HKI-272 en sujetos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado<br><br>A Phase 2 Study of HKI-272 in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003097-19-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003097-19-ES</a>                                                                | Andere Patientenpopulation |
| (77)         | EUCTR2005-003098-26-BE | Phase 2 Study of HKI-272 in Subjects with Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003098-26-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003098-26-BE</a>                                                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation |
| (78)         | EUCTR2006-003215-52-ES | Estudio de Fase I/II de HKI-272 en combinación con trastuzumab (Herceptin) en sujetos con cáncer de mama avanzado<br><br>A Phase I/II Study of HKI-272 in Combination With Trastuzumab (Herceptin) in Subjects With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003215-52-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003215-52-ES</a> | Andere Patientenpopulation |

| #    | Studiennummer          | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund            |
|------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (79) | EUCTR2006-003215-52-FR | A Phase I/II Study of HKI-272 in Combination With Trastuzumab (Herceptin) in Subjects With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003215-52-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003215-52-FR</a>                                                                                                                                                                   | Andere Patientenpopulation |
| (80) | EUCTR2006-006412-29-BE | A Phase 1 / 2 Study of HKI-272 in combination With Paclitaxel in Subjects With Solid Tumors and Breast Cancer - study 203. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006412-29-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006412-29-BE</a>                                                                                                                                                           | Keine RCT                  |
| (81) | EUCTR2007-007885-39-BE | A Phase I/II Study of HKI-272 in Combination With Vinorelbine in Subjects With Solid Tumors and Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007885-39-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007885-39-BE</a>                                                                                                                                                            | Andere Patientenpopulation |
| (82) | EUCTR2008-001662-85-ES | Phase 1/2 Randomized, Open-label, Three Arm Study of Neratinib (HKI-272) vs. Neratinib + Capecitabine vs. Lapatinib + Capecitabine, in Subjects with Solid Tumors and ErbB-2 Positive Metastatic or locally advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001662-85-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001662-85-ES</a>                                                  | Andere Patientenpopulation |
| (83) | EUCTR2008-001662-85-HU | A Phase 1/2 Open-label Study of Neratinib (HKI-272) in combination with Capecitabine in Subjects with Solid Tumors and ErbB-2 Positive Metastatic or Locally advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001662-85-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001662-85-HU</a>                                                                                                 | Andere Patientenpopulation |
| (84) | EUCTR2008-005425-11-HU | A Phase 2 Randomized Open Label Study of Neratinib versus Lapatinib plus Capecitabine for the treatment of ErbB-2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005425-11-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005425-11-HU</a>                                                                                                             | Andere Patientenpopulation |
| (85) | EUCTR2012-004492-38-GB | A Study Comparing the Combination of Neratinib Plus Capecitabine Against the Combination of Lapatinib Plus Capecitabine in Patients with HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More HER2-Targeted Treatment Regimens Since Their Cancer Spread Outside the Breast. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004492-38-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004492-38-GB</a> | Andere Patientenpopulation |

| #    | Studiennummer  | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund            |
|------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (86) | ISRCTN16945804 | plasmaMATCH: A clinical trial aiming to assess the safety and activity of targeted treatments in patients with advanced breast cancer where the targetable mutation is identified through circulating tumour DNA screening. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16945804">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16945804</a> | Andere Patientenpopulation |
| (87) | KCT0001143     | A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001143">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001143</a>                     | Andere Patientenpopulation |
| (88) | NCT00146172    | Study Evaluating HKI-272 in Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00146172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00146172</a>                                                                                                                                                                                               | Keine RCT                  |
| (89) | NCT00266877    | Study Evaluating the Safety Of HKI-272 (Neratinib) In Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266877">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266877</a>                                                                                                                          | Andere Patientenpopulation |
| (90) | NCT00300781    | Study Evaluating HKI-272 (Neratinib) In Subjects With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00300781">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00300781</a>                                                                                                                                                     | Andere Vergleichstherapie  |
| (91) | NCT00366600    | Study Evaluating HKI-272 Administered to Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00366600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00366600</a>                                                                                                                                                                        | Andere Patientenpopulation |
| (92) | NCT00380328    | HKI-272 Ketoconazole Drug Interaction Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00380328">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00380328</a>                                                                                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation |
| (93) | NCT00397046    | A Study Of The Safety And Tolerability Of HKI-272 Administered Orally To Japanese Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397046">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397046</a>                                                                                                            | Keine RCT                  |

| #     | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund            |
|-------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (94)  | NCT00398567   | A Phase 1/2 Study Of HKI-272 (Neratinib) in Combination With Trastuzumab (Herceptin) In Subjects With Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00398567">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00398567</a>    | Andere Intervention        |
| (95)  | NCT00445458   | A Phase 1/2 Study of HKI-272 (Neratinib) in Combination With Paclitaxel (Taxol) in Subjects With Solid Tumors and Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00445458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00445458</a> | Keine RCT                  |
| (96)  | NCT00498745   | Study Comparing 2 New Formulations of HKI-272 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00498745">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00498745</a>                                                         | Andere Patientenpopulation |
| (97)  | NCT00550212   | Study Evaluating Oral Administrations of HKI-272 in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00550212">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00550212</a>                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (98)  | NCT00706030   | Study Evaluating Neratinib (HKI-272) In Combination With Vinorelbine In Subjects With Solid Tumors And Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706030">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706030</a> | Keine RCT                  |
| (99)  | NCT00708903   | Study to Examine the Effect of HKI-272 on Rhythms of the Heart (Cardiac Repolarization). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00708903</a>                                         | Andere Patientenpopulation |
| (100) | NCT00741260   | Study Evaluating The Combination Of Neratinib And Capecitabine In Solid Tumors And Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00741260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00741260</a>                                | Keine RCT                  |
| (101) | NCT00757809   | Study Evaluating The Tolerability Of Multiple Doses Of HKI-272. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757809">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757809</a>                                                                  | Andere Patientenpopulation |
| (102) | NCT00768469   | Study Evaluating Safety And Tolerability, Solid Tumor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768469</a>                                                                           | Keine RCT                  |

| #     | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund            |
|-------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (103) | NCT00777101   | Study Evaluating Neratinib Versus Lapatinib Plus Capecitabine For ErbB2 Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777101">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777101</a>                  | Andere Vergleichstherapie  |
| (104) | NCT00781430   | Study Evaluating The PK And Safety Of Neratinib In Healthy Subjects And Subjects With Chronic Liver Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781430">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781430</a>              | Andere Patientenpopulation |
| (105) | NCT00814060   | Study Evaluating TwoTablet Formulations of Neratinib (HKI-272). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814060</a>                                                           | Andere Patientenpopulation |
| (106) | NCT00838539   | Study Evaluating Neratinib In Combination With Temsirolimus In Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838539">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838539</a>                                | Keine RCT                  |
| (107) | NCT00860223   | Study Evaluating The Potential Effect Of Multiple Doses Of Neratinib On The Pharmacokinetics Of A Single Dose Of Digoxin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860223">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860223</a> | Andere Patientenpopulation |
| (108) | NCT00864487   | Study Evaluating The Potential Effect Of Rifampin On The Pharmacokinetics Of Neratinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864487">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864487</a>                                   | Andere Patientenpopulation |
| (109) | NCT00915018   | Study Evaluating Neratinib Plus Paclitaxel VS Trastuzumab Plus Paclitaxel In ErbB-2 Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00915018">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00915018</a>      | Andere Intervention        |
| (110) | NCT00932464   | Study Evaluating The Effect Of A High-Fat Meal On The Pharmacokinetics Of Neratinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932464">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932464</a>                                      | Andere Patientenpopulation |
| (111) | NCT00958724   | Study Evaluating Neratinib In Combination With Vinorelbine In Subjects With Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958724">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00958724</a>          | Keine RCT                  |

| #     | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund            |
|-------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (112) | NCT01008150   | Phase II Randomized Trial Evaluating Neoadjuvant Therapy With Neratinib and/or Trastuzumab Followed by Postoperative Trastuzumab in Women With Locally Advanced HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01008150">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01008150</a> | Andere Intervention        |
| (113) | NCT01042379   | I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379</a>                                                                                                    | Andere Vergleichstherapie  |
| (114) | NCT01111825   | Temsirolimus Plus Neratinib for Patients With Metastatic HER2-Amplified or Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01111825">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01111825</a>                                                                                    | Andere Patientenpopulation |
| (115) | NCT01128842   | A Study Of Neratinib (HKI-272) And Capecitabine In Japanese With Solid Tumor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128842">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128842</a>                                                                                                                | Keine RCT                  |
| (116) | NCT01142063   | A Single Dose Bioequivalence Study Of Neratinib In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01142063">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01142063</a>                                                                                                                         | Andere Patientenpopulation |
| (117) | NCT01423123   | Combination of Weekly Paclitaxel With Neratinib and Trastuzumab in Women With Metastatic HER2-positive Breast Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01423123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01423123</a>                                                                        | Andere Patientenpopulation |
| (118) | NCT01494662   | HKI-272 for HER2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494662</a>                                                                                                                                | Andere Patientenpopulation |
| (119) | NCT01670877   | Neratinib +/- Fulvestrant in Metastatic HER2 Non-amplified But HER2 Mutant Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01670877">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01670877</a>                                                                                                    | Andere Patientenpopulation |

| #     | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund            |
|-------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (120) | NCT01808573   | A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01808573">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01808573</a> | Andere Patientenpopulation |
| (121) | NCT01827267   | Neratinib With and Without Temsirolimus for Patients With HER2 Activating Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827267">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827267</a>                                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (122) | NCT01953926   | Neratinib HER Mutation Basket Study (SUMMIT). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953926">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953926</a>                                                                                                                                                                   | Keine RCT                  |
| (123) | NCT01956253   | Single Subject Neratinib in Bladder Cancer (NRR). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01956253">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01956253</a>                                                                                                                                                               | Andere Patientenpopulation |
| (124) | NCT01960023   | Safety and Efficacy Study of Neratinib and Cetuximab to Treat Patients With Quadruple Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960023">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960023</a>                                                                                   | Andere Patientenpopulation |
| (125) | NCT02236000   | A Dose-Escalation Study Evaluating the Combination of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) With Neratinib in Women With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02236000">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02236000</a>                                                        | Andere Patientenpopulation |
| (126) | NCT02334501   | Open-label PK Study to Evaluate Lansoprazole and Neratinib in Healthy Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02334501">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02334501</a>                                                                                                                                 | Andere Patientenpopulation |
| (127) | NCT02400476   | A Study Looking the Incidence and Severity of Diarrhea in Patients With Early-Stage HER2+ Breast Cancer Treated With Neratinib and Loperamide. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400476">http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400476</a>                                                                  | Keine RCT                  |



| #     | Studiennummer | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund            |
|-------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (128) | NCT02593708   | Phase1 of Neratinib+Trastuzumab, Pertuzumab, Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumors/HER2+. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02593708">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02593708</a>                                                                                                                                     | Keine RCT                  |
| (129) | NCT02673398   | Neratinib in Treating Older Patients With Stage IV HER2-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673398">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673398</a>                                                                                                                                                           | Andere Patientenpopulation |
| (130) | NCT02932280   | Safety and Dose Finding Study of Neratinib in Children and Young Adults With Cancer That Has Returned or Not Responded to Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02932280">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02932280</a>                                                                                                      | Keine RCT                  |
| (131) | NCT02977780   | INdividualized Screening Trial of Innovative Glioblastoma Therapy (INSIGHt). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977780">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977780</a>                                                                                                                                                              | Andere Patientenpopulation |
| (132) | NCT03065387   | Neratinib and Everolimus, Palbociclib, or Trametinib in Treating Participants With Refractory and Advanced or Metastatic Solid Tumors With EGFR Mutation/Amplification, HER2 Mutation/Amplification, or HER3/4 Mutation or KRAS Mutation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065387">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065387</a> | Keine RCT                  |
| (133) | NCT03094052   | Diarrhea Prophylaxis in Patients With HER2+ Breast Cancer Treated With Trastuzumab and Neratinib, Followed by Neratinib Monotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094052</a>                                                                                                      | Andere Intervention        |
| (134) | NCT03101748   | Neratinib and Paclitaxel With or Without Pertuzumab and Trastuzumab Before Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101748">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101748</a>                                                               | Keine RCT                  |
| (135) | NCT03182634   | The UK Plasma Based Molecular Profiling of Advanced Breast Cancer to Inform Therapeutic Choices (plasmaMATCH) Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03182634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03182634</a>                                                                                                                      | Andere Patientenpopulation |

| #                    | Studiennummer  | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund            |
|----------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (136)                | NCT03289039    | Neratinib +/- Fulvestrant in HER2+, ER+ Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289039">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289039</a>                                                                                                                             | Andere Patientenpopulation |
| (137)                | NCT03377387    | Capecitabine 7/7 Schedule With Neratinib in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377387">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377387</a>                                                                                             | Andere Patientenpopulation |
| (138)                | NCT03457896    | Study of Neratinib +Trastuzumab or Neratinib + Cetuximab in Patients With KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer by HER2 Status. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457896">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457896</a>                                        | Andere Patientenpopulation |
| (139)                | NCT03786107    | HER-Seq: A Blood-based Screening Study to Identify Patients With HER2 Mutations for Enrollment Into Clinical Research Studies of Neratinib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03786107">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03786107</a>                                                   | Keine RCT                  |
| (140)                | NCT03812393    | Evaluating the Efficacy of Neratinib on Live Cell HER2 Signaling Transduction Analysis Positive Triple Negative Breast. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03812393">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03812393</a>                                                                       | Andere Patientenpopulation |
| (141)                | NCT03919292    | Neratinib + Valproate in Advanced Solid Tumors, w/Expansion Cohort in Ras-Mutated Ca. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03919292">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03919292</a>                                                                                                         | Keine RCT                  |
| <b>PharmNet.Bund</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                            |
| (142)                | 2008-005425-11 | A Phase 2 Randomized Open Label Study of Neratinib versus Lapatinib plus Capecitabine for the Treatment of ErbB-2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> | Andere Patientenpopulation |

| #     | Studiennummer  | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund            |
|-------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| (143) | 2008-007803-10 | A Randomized, Open-Label, Two-Arm Study of Neratinib Plus Paclitaxel Versus Trastuzumab Plus Paclitaxel as First-Line Treatment for ErbB-2-Positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                     | Andere Patientenpopulation |
| (144) | 2012-004492-38 | A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2-Directed Regimens in the Metastatic Setting (NALA). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.09.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> | Andere Patientenpopulation |

**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 4-67 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 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ExteNET

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                            | <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Neratinib und Placebo bei Frauen mit HER2 überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom im Frühstadium nach einer Behandlung mit Trastuzumab.</p> <p><u>Hypothesen</u></p> <p>Der primäre Endpunkt iDFS wird analysiert um die Nullhypothese gegen die Alternativhypothese zu testen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nullhypothese: Es gibt keinen Unterschied im iDFS zwischen den beiden Behandlungsarmen.</li> <li>• Alternativhypothese: Das iDFS der Patientinnen im Neratinib-Arm ist länger als im Placebo-Arm.</li> </ul>                                                                                                                                                                  |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | <p>Multinationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase 3 mit zwei parallelen Behandlungsgruppen.</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Neratinib versus Placebo).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Zusammenfassung der 14 Änderungen (sechs globale Amendments, sieben Japan-spezifische Amendments und ein Zentrums-spezifisches Amendment) des ursprünglichen Studienprotokolls vom 29.04.2009.</p> <p><u>Amendment 1 Japan, 03.08.2009:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Formulierungen, die von der Gesundheitsbehörde in Japan gefordert waren, wurden aufgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einschlusskriterium 10 wurde überarbeitet und umformuliert zu „Weibliche Patienten im Alter von 20 Jahren und älter“.</li> <li>○ Für jedes Ein-/Ausschlusskriterium wurde eine Begründung hinzugefügt.</li> <li>○ Zeitpunkt und Verfahren zur Einholung der Einwilligung wurde beschrieben.</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Geld- und Sachleistungen sowie Versicherung und Entschädigung für studienbedingte Verletzungen wurden erläutert.</li> <li>○ Prozess der Datenaufbewahrung wurde beschrieben.</li> <li>• Geringfügige administrative Änderungen wurden vorgenommen, um zusätzliche Kontaktinformationen für die SAE-Berichterstattung und den Medical Monitor bereitzustellen und die Struktur und Verantwortlichkeiten des Studienteams zu definieren.</li> </ul> <p><u>Amendment 2 Vanderbilt USA, 06.08.2009:</u></p> <p>Die Leitlinien für die Behandlung asymptomatischer Reduktionen der LVEF wurden überarbeitet. Der Algorithmus, der das Patientenmanagement beschreibt, wurde vom Diagrammformat auf Textformat umgestellt.</p> <p><u>Amendment 3, 25.02.2010:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Anbetracht der Daten aus zwei adjuvanten Trastuzumab-Studien (NCCTG N9831 und BCIRG 006), die darauf hindeuten, dass Patientinnen zum Ende der adjuvanten Trastuzumab-Therapie ein höheres Rezidivrisiko haben sowie, dass das Rezidivrisiko im Laufe der Zeit abnehmen kann, wurden das Studiendesign und die Einschlusskriterien dahingehend überarbeitet, dass der Einschluss auf Patientinnen mit einem höheren Rezidivrisiko beschränkt wurden: nodal-positive Patientinnen nur innerhalb eines Jahres nach Abschluss einer früheren Trastuzumab-Therapie.</li> <li>• Patientinnen mit einer vorherigen neoadjuvanten Therapie wurden ausgeschlossen, wenn sie ein pCR in der Mamma und/oder Axilla aufwiesen oder wenn sie nur eine residuale in-situ Erkrankung hatten.</li> <li>• Das Nodal-Status Stratum 0 (negativ) wurde entfernt und die Stratifizierung der Randomisierung wurde überarbeitet, um die folgenden Faktoren einzubeziehen: HR-Status (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ), Nodal-Status (1-3 versus 4 oder mehr positive Lymphknoten) und Trastuzumab-Therapie (gleichzeitig mit versus sequenziell zu der Chemotherapie).</li> <li>• Die Verfügbarkeit einer archivierten Tumorprobe für die Durchführung eines zentralen HER2-Tests und die schriftliche Zustimmung der Patientinnen zu dieser Untersuchung wurden eingefügt.</li> <li>• Die Richtlinien zur Dosisanpassung im Hinblick auf die mit Neratinib verbundenen Toxizitäten wurden überarbeitet. Die Leitlinien für die Behandlung asymptomatischer LVEF-Reduktionen wurden überarbeitet. Der Algorithmus, der das Patientenmanagement beschreibt, wurde vom Diagrammformat auf Textformat umgestellt.</li> <li>• Die Häufigkeit der Sicherheitsüberwachung für Hepatotoxizität wurde erhöht und Richtlinien für das Management von Veränderungen bei Leberfunktionstests wurden hinzugefügt.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die statistische Analyse wurde aktualisiert, um Änderungen im Studiendesign und die zugrunde liegenden Annahmen zu berücksichtigen.</li> <li>Es wurde aufgenommen, dass eine Begleittherapie mit Bisphosphonaten unabhängig von der Indikation jederzeit möglich ist.</li> <li>Andere nicht-administrative sowie administrative Änderungen, einschließlich eines Sponsorwechsels aufgrund der Übernahme von Wyeth durch Pfizer Inc., wurden aus Gründen der Klarheit, Genauigkeit und Vollständigkeit vorgenommen.</li> </ul> <p><u>Amendment 4 Japan, 23.04.2010:</u><br/>Das Amendment 1 vom 03.08.2009 wurde überarbeitet, um eine Konsistenz mit dem globalen Amendment 3 herzustellen.</p> <p><u>Amendment 5, 14.06.2010:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Einschlusskriterien wurden dahingehend präzisiert, dass Patientinnen, die nach einer neoadjuvanten Therapie einen negativen oder unbekannten Nodal-Status der Axilla, jedoch eine residuale invasive Erkrankung in der Mamma aufweisen, teilnahmeberechtigt sind. Für diese Patientinnen erfolgt eine Stratifizierung nach dem Nodal-Status 1-3 positive Lymphknoten.</li> <li>Die Definition der aITT-Population wurde überarbeitet, um Patientinnen aufzunehmen, die nach der neoadjuvanten Therapie einen negativen oder unbekannten Nodal-Status haben, aber eine Resterkrankung in der Mamma aufweisen.</li> <li>Zusätzliche Zeitpunkte für die Durchführung eines vollständigen Blutbilds in den Monaten 2 und 4,5 wurden vorsorglich gemäß der Empfehlung des IDMC aufgenommen, nachdem eine Myelosuppression (mit den Folgeerscheinungen Neutropenie und Thrombozytopenie, ohne andere eindeutige Ursache) in einer anderen Neratinib-Studie bei einem Patienten, der eine Neratinib-Monotherapie für 4 Monate eingenommen hatte, berichtet wurde.</li> <li>Der Wortlaut des Ausschlusskriteriums 17 wurde präzisiert: "Unter Behandlung oder im Anschluss an jede andere neoadjuvante oder adjuvante Mammakarzinom-Studie mit DFS als Endpunkt".</li> <li>Der Wortlaut wurde dahingehend präzisiert, dass nicht eingenommene Dosen oder Unterdosierungen von Neratinib nicht als Medikationsfehler gelten.</li> <li>Die von jeder Patientin zu entnehmenden Blutmengen wurden aktualisiert.</li> <li>Akzeptierte Fixierungsmethoden für Tumorproben und die Mindestanzahl der für den zentralen HER2-Test erforderlichen Schnitte wurden festgelegt.</li> </ul> <p><u>Amendment 6 Japan, 25.08.2010:</u><br/>Das Amendment 4 vom 23.04.2010 wurde überarbeitet, um eine Konsistenz mit dem globalen Amendment 5 herzustellen. Darüber hinaus wurde Anhang 5 „Team Clinical Study Organizations“ entfernt.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Amendment 7, 18.11.2010:</u></p> <p>Auf Empfehlung des IDMC wurden zusätzliche Maßnahmen umgesetzt und bestehende Instrumente modifiziert, um die Überwachung und das klinische Management von Diarrhoe (häufigstes UE in der Studie) zu verbessern.</p> <p>Die wichtigsten Änderungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Patientinnen mussten Loperamid zur Hand haben, wenn sie die erste Dosis der Studienbehandlung einnehmen. Optionen waren, in der Reihenfolge der Präferenz: (i) Abgabe von Loperamid zusammen mit der Studienbehandlung an die Patientin; (ii) Prüfer stellt der Patientin am Tag der Abgabe der Studienbehandlung ein Rezept für Loperamid aus oder die Patientin erhält Loperamid rezeptfrei.</li> <li>Folgende Dokumente wurden an jedem Studienzentrum implementiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>Neue Checkliste für jede Patientin vor der Randomisierung.</li> <li>Modifizierte Patientenweisungen für die Behandlung von Diarrhoe.</li> <li>Modifiziertes Patiententagebuch zur Aufzeichnung der Einnahme der Studienbehandlung, der UE (einschließlich Diarrhoe), der Anzahl der täglichen Stuhlgänge und der Verwendung von Loperamid und/oder anderen Anti-Diarrhoika.</li> </ul> </li> </ul> <p>Der Prüfarzt/Vertreter sollte die Patientinnen zwischen den Tagen 3-5 anrufen, um zu bestätigen, dass die Patientin Loperamid zur Verfügung hat, um sich nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und etwaigen UE, insbesondere Diarrhoe, zu erkundigen und um Leitlinien für die sofortige medizinische Behandlung von UE, falls vorhanden, bereitzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Richtlinien für die Behandlung von Diarrhoe mit Loperamid und für die Anpassung der Neratinib-Dosis wurden überarbeitet und an einer Stelle im Protokoll konsolidiert.</li> </ul> <p>Folgende zusätzliche Änderungen wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Richtlinien für die Entblindung wurden durch ein kürzlich erstelltes administratives Schreiben aktualisiert.</li> </ul> <p>Administrative Aktualisierungen im gesamten Dokument aufgrund der Übernahme von Wyeth durch Pfizer Inc. Diese Änderungen umfassten Aktualisierungen der Kontaktinformationen, eine neue globale Faxnummer zur Berichterstattung von SUE und die Entfernung der Signaturseiten des Sponsors und des Prüfarztes aufgrund des überarbeiteten Zulassungsprozesses.</p> <p><u>Amendment 8 Japan, 17.01.2011:</u></p> <p>Das Amendment 6 vom 25.08.2010 wurde überarbeitet, um eine Konsistenz mit dem globalen Amendment 7 herzustellen.</p> <p><u>Amendment 9, 14.10.2011:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aufgrund strategischen Änderungen wurde die Rekrutierung neuer Patientinnen gestoppt, die Follow-Up-Periode</li> </ul> |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>von 5 Jahren nach der Randomisierung auf 2 Jahre verkürzt und der Umfang der explorativen Ziele begrenzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund des frühzeitigen Abbruchs der Rekrutierung und der Verkürzung des Follow-Up wurde die Zahl der randomisierten Patientinnen von etwa 3850 auf etwa 2850 (d. h. auf etwa 1425 pro Behandlungsarm, einschließlich der vor Umsetzung von Amendment 3 eingeschlossenen Patientinnen) revidiert; die Zahl der Patientinnen, die die Kriterien von Amendment 3 (und höher) erfüllen, wurde von 3300 auf etwa 1700 revidiert; die Dauer der Teilnahme einer Patientin an der Studie wurde von bis zu etwa 5 Jahren auf etwa 2,1 Jahre revidiert; und die Dauer der Studie wurde von etwa 8,5 Jahren auf etwa 4,3 Jahre revidiert.</li> <li>• Patientenberichtete Endpunkte (FACT-B, EQ-5D) und Tumorproben für die Biomarkeranalyse werden nicht mehr erhoben. Anlage 3 „Health Outcomes Assessment“ wurde entfernt.</li> <li>• Das Flussdiagramm der Studie, die Verfahren und andere relevante Protokollabschnitte wurden entsprechend überarbeitet.</li> <li>• Aufgrund der Reduktion des Stichprobenumfangs und der verkürzten Nachbeobachtungszeit wurden die statistischen Annahmen angepasst; die für die finale Analyse vorgegebene Gesamtzahl der iDFS-Ereignisse und die zuvor geplanten zwei Zwischenanalysen wurden entfernt.</li> <li>• Die Richtlinien für das Management von Diarrhoe wurden präzisiert, um die Compliance beim Einsatz von Patiententagebuchkarten zu verbessern.</li> <li>• Die Richtlinien für das Management bei Veränderungen bei Leberfunktionstests wurden überarbeitet.</li> <li>• Die Option zur Dosisreescalation wurde aufgrund von Vorgaben der französischen Behörde aufgehoben.</li> <li>• Das Erfordernis, die Studienbehandlung nach der Entblindung im Falle des Verdachts auf unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen einzustellen, wurde aufgehoben.</li> <li>• Die Formulierung in Kapitel 25 „Adverse Event Reporting“ wurde an die Pfizer-Standards angepasst und ein neues SUE-Meldeformular wurde eingeführt.</li> <li>• Der Abschnitt, der Patientinnen im Placebo-Arm die Option bietet, nach Abschluss der Studie Neratinib zu erhalten, wurde entfernt, in der Erwartung, dass der reduzierte Stichprobenumfang die Fähigkeit, aus der Studie Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit zu ziehen, beeinträchtigen wird.</li> <li>• Der Verweis auf die 240 mg-Tablette wurde entfernt, da die Dosierung in Form einer einzelnen Tablette für die Studie nicht zur Verfügung gestellt wurde.</li> <li>• Die Lagerbedingungen für die Studienbehandlung wurden präzisiert.</li> <li>• Am 05.10.2011 haben Pfizer Inc. und Puma Biotechnology, Inc. eine Entwicklungs- und Vermarktungsvereinbarung für Neratinib abgeschlossen. Infolgedessen wurde die Sponsorschaft der Studie von Wyeth, ein Unternehmen der</li> </ul> |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Pfizer-Gruppe, zum 01.01.2012 auf Puma übertragen; weitere administrative Änderungen wurden im gesamten Dokument vorgenommen, einschließlich der Aktualisierung der Kontaktinformationen.</p> <p><u>Amendment 10 Japan, 11.11.2011:</u></p> <p>Das Amendment 8 vom 17.01.2011 wurde überarbeitet, um eine Konsistenz mit dem globalen Amendment 9 herzustellen.</p> <p><u>Amendment 11, 21.03.2012:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Wortlaut zur Safety-Berichterstattung wurde aktualisiert, um den neuesten vom Sponsor genehmigten Begrifflichkeiten zu entsprechen.</li> <li>• Die Anforderung, eine PK-Probe bei Verdacht auf schwere Hepatotoxizität zu entnehmen, wurde aufgrund einer sehr geringen Anzahl von vermuteten Hepatotoxizitäten, die bisher in der Studie berichtet wurden (5 von 2842 randomisierten Patientinnen), aufgehoben.</li> <li>• Die Synopse, das Flussdiagramm und andere relevante Abschnitte wurden aktualisiert, um Änderungen im Protokoll widerzuspiegeln.</li> <li>• Der Hinweis auf das akademische Steering Committee wurde gestrichen, da der Ausschuss nicht mehr besteht.</li> <li>• Administrative Änderungen wurden aufgrund der Übertragung der Sponsorschaft von Wyeth, einem Unternehmen der Pfizer-Gruppe, auf Puma vorgenommen, einschließlich Änderungen der Notfallkontaktinformationen.</li> </ul> <p><u>Amendment 12 Japan, 10.07.2012:</u></p> <p>Das Amendment 10 vom 11.11.2011 wurde überarbeitet, um eine Konsistenz mit dem globalen Amendment 11 herzustellen.</p> <p><u>Amendment 13, 16.01.2014:</u></p> <p>Ziel des Amendments war es, zusätzliche DFS- und OS-Daten für alle randomisierten Patientinnen zu erhalten, um die langfristige Wirksamkeit von Neratinib im adjuvanten Setting zu bewerten. Die wichtigsten Änderungen waren wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Nachbeobachtungszeit der Studie wurde auf 5 Jahre verlängert, und alle randomisierten Patientinnen, für die Nachbeobachtung nach 2 Jahren eingestellt wurde, wurden erneut eingeschlossen, um OS-Daten aus ihren Krankenakten zu erhalten.</li> <li>• Alle randomisierten Patientinnen (ITT-Population) werden in die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte einbezogen.</li> <li>• Das Studiendesign wurde überarbeitet, um anzugeben, wie rezidivierende Krankheitsereignisse und Todesfälle für die ITT-Population ermittelt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Teil A: Alle Daten, die während der Follow-Up-Periode von 2 Jahren nach der Randomisierung gesammelt wurden, bilden die Basis für die primäre Analyse. DFS und OS basieren auf Rezidiven und Todesfällen, die in diesem Zeitraum von zwei Jahren aufgetreten sind.</li> <li>○ Teil B: Die erweiterte Follow-Up-Periode von 2 auf 5 Jahre nach der Randomisierung bildet die Basis für die</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                 | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                  | <p>Bewertung der Dauerhaftigkeit der Behandlungswirkung auf das DFS und der Auswirkungen auf das OS. Rezidive und Todesfälle werden nach erneuter Einwilligung aus den Krankenakten der Patientinnen ermittelt. Statistische Auswertungen für diesen Teil der Studie werden als Sensitivitätsanalysen betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Teil C: Das langfristige Follow-Up des OS wird für Patientinnen, die der weiteren Nachbeobachtung zugestimmt haben, fortgesetzt und beginnt 5 Jahre nach der Randomisierung.</li> <li>• Sensitivitätsanalysen des DFS werden auf Basis der folgenden Populationen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patientinnen in der aITT-Population.</li> <li>○ Alle randomisierten Patientinnen, die eine nodal-positive Erkrankung hatten.</li> <li>○ Alle randomisierten Patientinnen, die innerhalb eines Jahres nach Abschluss der vorangegangenen Trastuzumab-Behandlung in die Studie aufgenommen wurden.</li> <li>○ Alle randomisierten Patientinnen, die gemäß zentraler Testung HER2-positiv waren.</li> </ul> </li> <li>• Die statistischen Methoden wurden überarbeitet und eine Beschreibung der Sensitivitätsanalyse wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><u>Amendment 14 Japan, 07.04.2014:</u></p> <p>Das Amendment 12 vom 10.07.2012 wurde überarbeitet, um eine Konsistenz mit dem globalen Amendment 13 herzustellen.</p> |
| <b>4</b>          | Probanden/Patienten                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch bestätigtes primäres Adenokarzinom der Mamma, das durch einen der folgenden, lokal durchgeführten Tests als HER2-positiv identifiziert wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoreszenz in situ Hybridisierung oder SISH mit Genamplifikation (definiert als &gt;2,2), oder</li> <li>• CISH, die eine Genamplifikation gemäß den Kit-Anweisungen des Herstellers zeigt, oder</li> <li>• Stark positive immunhistochemische Färbung (d. h. 3+ in ≥30% der invasiven Tumorzellen).</li> </ul> </li> <li>2. Verfügbarkeit einer archivierten Tumorprobe und Zustimmung der Patientin zur Einreichung der Probe für den zentralen HER2-Test (zur Bestätigung der Einschlusses waren Ergebnisse des lokalen HER2-Tests ausreichend).</li> <li>3. Der ER-/PgR-Status des Primärtumors musste vor Studienbeginn bekannt sein (Patientinnen waren ER- und/oder PgR-positiv oder ER- und PgR-negativ. Es gab keine vordefinierte quantitative Anforderung für den HR-Status).</li> <li>4. Die Patientinnen mussten eine vorherige adjuvante Trastuzumab-Behandlung abgeschlossen haben. Wenn die Trastuzumab-Therapie weniger als 12 Monate andauerte, mussten mindestens acht Dosen im wöchentlichen Schema oder vier Dosen im drei-wöchentlichen Schema</li> </ol>                                                 |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>verabreicht worden sein. Zudem durfte keine weitere Eignung zur Trastuzumab-Therapie bestehen, d. h. entweder (1) Abschluss der geplanten Behandlung auf der Grundlage veröffentlichter Daten (FinHER-Schema) oder (2) Auftreten von Nebenwirkungen, die zu einer frühzeitigen Einstellung der Trastuzumab-Behandlung führten, die jedoch zwischenzeitlich abgeklungen waren.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Patientinnen, die eine vorherige neoadjuvante Therapie erhielten (Chemotherapie mit oder ohne neoadjuvantes Trastuzumab, unabhängig vom Nodal-Status bei der Erstdiagnose), konnten eingeschlossen werden, vorausgesetzt, sie hatten nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie einen invasiven Residualtumor in der Mamma und/ oder Axilla. Patientinnen mit pCR in Mamma und Axilla (soweit der Axilla-Status bekannt war) sowie Patientinnen, bei denen nur eine residuale in-situ Erkrankung in der Mamma (DCIS) und eine pCR in der Axilla hatten (soweit der Axilla-Status bekannt war), waren ausgeschlossen.</li> <li>6. Die letzte Trastuzumab-Dosis musste &gt;2 Wochen und &lt;2 Jahre nach der Randomisierung gegeben worden sein [nach Amendment 3: &gt;2 Wochen und ≤1 Jahr nach der Randomisierung].</li> <li>7. Vorliegen eines Tumorstadium I bis IIIC des primären Mammakarzinoms mit negativem Nodal-Status oder positivem axillären Nodal-Status nach Angaben des American Joint Committee on Cancer (sechste Ausgabe) Staging-Kriterien für Mammakarzinom (isolierte Tumorzellen wurden als pN0 und Mikrometastasen als pN1 betrachtet). [...] [nach Amendment 3: Einschränkung auf Stadium II bis IIIC mit positivem axillären Nodal-Status].</li> <li>8. Adäquat operativ behandeltes, primäres Mammakarzinom, definiert als eine vorherige Mastektomie oder brusterhaltende Operation, mit Schnitträndern frei von invasivem Karzinom und duktalem in-situ Karzinom. Bei Patientinnen mit positiver Sentinellymphknotenbiopsie mussten eine anschließende Axilladisektion erfolgt sein.</li> <li>9. Abgeschlossene Behandlung mit einem neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Schema, das ein Anthrazyklin und/oder ein Taxan oder ein beliebiges CMF-Schema enthielt.</li> <li>10. Klinische und radiologische Bewertungen, die zum Zeitpunkt des Studieneintritts ein negatives Ergebnis bezüglich eines lokalen oder regionären Rezidivs der Erkrankung sowie bezüglich einer Metastasierung zeigten, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenszintigraphie; nur erforderlich, falls ALP ≥2 x ULN und/oder Symptome einer Knochenmetastasierung vorlagen. Eine bestätigende Bildgebung war erforderlich, wenn die Ergebnisse des Knochenscans fragwürdig waren.</li> <li>• CT, MRT oder Ultraschall von Thorax und Abdomen; nur erforderlich, falls AST/ALT oder ALP ≥2 x ULN.</li> <li>• Röntgenthorax.</li> </ul> </li> </ol> |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>11. Negative bilaterale Mammographie (oder einseitige Mammographie der verbleibenden Brust, wenn eine einseitige Mastektomie durchgeführt wurde) innerhalb von 12 Monaten (<math>\leq 365</math> Tage) vor der Randomisierung. Im Falle einer bilateralen Mastektomie war eine Mammographie nicht indiziert.</p> <p>12. Patientinnen mit beidseitigem Mammakarzinom waren nur im Falle eines synchronen Auftretens einschließbar (d. h. gleichzeitige Diagnosestellung [innerhalb von 6 Monaten]). Ein oder beide Tumore mussten HER2-positiv, ein Tumor konnte negativ sein.</p> <p>13. Weibliche Patientinnen im Alter von 18 Jahren und älter. (Japan: 20 Jahre oder älter)</p> <p>14. ECOG-PS von 0 oder 1.</p> <p>15. QTc-Intervall <math>\leq 0.450</math> Sekunden.</p> <p>16. Adäquate Organfunktion, definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> (<math>1500/mm^3</math>).</li> <li>• Anzahl der Blutplättchen <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> (<math>100.000/mm^3</math>).</li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/d, (90 g/l).</li> <li>• Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN.</li> <li>• Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN (bei bekanntem Gilbert-Syndrom war <math>&lt; 2 \times</math> ULN erlaubt).</li> <li>• AST und ALT <math>\leq 2,5 \times</math> ULN.</li> <li>• ALP <math>\leq 2,5 \times</math> ULN.</li> </ul> <p>17. LVEF im Normbereich, bestimmt mittels MUGA oder Echokardiogramm.</p> <p>18. Negativer <math>\beta</math>-HCG-Schwangerschaftstest (Serum) bei prämenopausale Frauen, die biologisch gebärfähig waren sowie bei Frauen mit einem zeitlichen Abstand von weniger als 12 Monate nach der Menopause. Alle Patientinnen, die biologisch in der Lage waren, Kinder zu bekommen, mussten zustimmen ab 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden.</p> <p>19. Abklingen aller klinisch bedeutsamen UE (d. h. Grad 1 oder Ausgangszustand) im Zusammenhang mit früheren Therapien (mit Ausnahme von Alopezie, Neuropathie und Nagelveränderungen).</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinischer oder radiologischer Nachweis eines lokalen oder regionalen Rezidivs der Erkrankung oder einer Metastasierung vor oder zum Zeitpunkt des Studieneintritts.</li> <li>2. Derzeitige Chemo-, Strahlen-, Immun- oder Biotherapie zur Behandlung des Mammakarzinoms.</li> <li>3. Jegliche frühere mediastinale Bestrahlung mit Ausnahme einer Bestrahlung der Lymphknoten im Bereich der A. mammaria interna im Rahmen der aktuellen Mammakarzinomkrankung.</li> </ol> |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Metachrones invasives oder metachrones DCIS- Mammakarzinom (d. h. primäres Mammakarzinom, das zu unterschiedlichen Zeiten diagnostiziert wurde [mit einem zeitlichen Abstand von mehr als 6 Monaten]).</li> <li>5. Vorherige Therapie mit einem anderen HER1- und/oder HER2-Inhibitor als Trastuzumab.</li> <li>6. Therapie mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (der längere Zeitraum zählt) vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienbehandlung.</li> <li>7. Schwangere oder stillende Frauen.</li> <li>8. Patientinnen mit einer sekundären Malignität, mit Ausnahme von adäquat behandelten nicht-melanotischen Hautkrebsarten, in-situ Melanom oder in-situ Zervixkarzinom. Patientinnen mit anderen Nicht-Brustkrebs-Malignomen mussten seit mindestens 5 Jahren krankheitsfrei sein.</li> <li>9. Patientinnen mit instabiler Angina, kongestiver Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse II, III oder IV; einschließlich Patientinnen, die derzeit Digitalis, Beta-blocker oder Kalziumkanalblocker zur Therapie der Herzinsuffizienz erhielten), ventrikulärer Arrhythmie, die eine medizinische Therapie erforderte oder Z.n. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate.</li> <li>10. Patientinnen mit aktiven, nicht-ausgeheilten Infektionen.</li> <li>11. Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft, Tabletten zu schlucken.</li> <li>12. Signifikante chronische Magen-Darm-Erkrankung mit Diarrhoe als Hauptsymptom (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Malabsorption oder Grad <math>\geq 2</math> Diarrhoe jeder Ätiologie zu Baseline).</li> <li>13. QTc-Intervall <math>&gt;0,450</math> Sekunden oder bekannte Vorgeschichte einer QTc-Verlängerung oder Torsade-de-Pointes.</li> <li>14. Vorgeschichte einer idiopathischen ventrikulären Tachykardie oder eines Kammerflimmerns.</li> <li>15. Patientinnen mit einer psychiatrischen Erkrankung, die sie daran hindern würde, die Art der Prüftherapie zu verstehen und die Protokollanforderungen zu erfüllen.</li> <li>16. Jede schwerwiegende gleichzeitige Erkrankung oder Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes das mit der Teilnahme der Patientin an und dem Abschluss der Studie verbundene Risiko erheblich erhöht.</li> <li>17. Unter Behandlung oder im Follow-up in einer anderen neoadjuvante oder adjuvante Mammakarzinom-Studie mit DFS als Endpunkt.</li> </ol> |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde an 476 Zentren in 39 Ländern (571 Zentren in 40 Ländern nahmen am Screening teil) durchgeführt: Kanada, USA, Bahamas, Australien, Belgien, Schweiz, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Griechenland, Italien, Niederlande, Schweden, Malta, Neuseeland, Kolumbien, Mexico, Peru, Bulgarien, Ungarn,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Litauen, Nordmazedonien, Polen, Rumänien, Serbien, Slowakei, China, Hong Kong, Japan, Korea, Malaysia, Singapur, Taiwan, Kroatien, Tschechien, Türkei, Israel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                           | <u>Neratinib-Arm:</u><br>Neratinib (240 mg) einmal täglich oral zu einer Mahlzeit.<br><u>Placebo-Arm:</u><br>Placebo einmal täglich oral zu einer Mahlzeit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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 | <u>Primäres Ziel</u><br>Vergleich des iDFS unter einer Behandlung mit Neratinib versus einer Behandlung mit Placebo bei Frauen mit HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom im Frühstadium nach Trastuzumab im adjuvanten Setting<br><u>Sekundäre Ziele</u><br>Vergleich zusätzlicher Endpunkte bei Frauen unter einer Behandlung mit Neratinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des DFS-DCIS</li> <li>• Vergleich der TTDR</li> <li>• Vergleich des DDFS</li> <li>• Vergleich der Häufigkeit von Rezidiven im ZNS</li> <li>• Vergleich des OS</li> <li>• Vergleich der Sicherheit (UE und SUE)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 6b                | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                                                                                                                                                                                      | Nicht zutreffend.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 7                 | Fallzahl                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                                                                                                                                                                                  | Der ursprünglich geplante Stichprobenumfang der Studie basierte auf einer geschätzten Risiko-Rate für iDFS im Placebo-Arm, die auf einem gewichteten Durchschnitt der Risiko-Raten drei Studien beruhte (HERA [Smith et al, 2007], BCIRG 006 [Slamon et al, 2006] und das NCCTG N9831 [Perez et al, 2011]). Die erforderliche Stichprobengröße von 3850 Patientinnen wurde unter der Annahme einer Risiko-Rate im Placebo-Arm von 0,056 Ereignissen pro Jahr und Patientin, einer maximalen Einschussrate von 240 Patientinnen pro Monat (inkl. einer Ramp-up-Phase für den Einschluss von 1 Jahr) sowie einer Drop-out-Rate von 15% im ersten Jahr und einer nachfolgenden jährlichen Drop-out-Rate von 5% ermittelt. Die Einschussphase sollte etwa 2 Jahre dauern, und die Studie sollte die geplante Anzahl von DFS-Ereignissen 3,6 Jahre nach der Randomisierung der ersten Patientin erreichen. Auf dieser Basis war die Studie designed um einen iDFS-Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen mit einer Power von ca. 90% nachzuweisen, unter der Annahme eines HR von 0,70 basieren auf einem einseitigen Log-Rank-Test mit einem Alpha-Niveau von 0,025.<br><br>Mit Amendment 3 wurden die angenommenen Risiko-Raten für iDFS-Ereignisse im Placebo-Arm für das erste und zweite Jahr auf 0,079 und 0,049 Ereignisse pro Patientin und Jahr modifiziert, und auf dieser Basis ein HR für iDFS (Neratinib |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                               | versus Placebo) von 0,667 angenommen. Darüber hinaus wurde angenommen, dass die durchschnittlichen Drop-out-Raten im ersten und zweiten Jahr 0,0513 bzw. 0,0160 pro Patientin und Jahr betragen. Auf dieser Basis ergab sich eine Anzahl von 241 iDFS-Ereignissen, um einen Unterschied im iDFS zwischen den Behandlungsarmen mit einer Power von ca. 88% nachzuweisen, basierend auf einem einseitigen Log-Rank-Test mit einem Alpha-Niveau von 0,025. Sollte die tatsächliche Risiko-Rate für iDFS-Ereignisse niedriger ausfallen als erwartet, wäre die erwartete Anzahl der iDFS-Ereignisse geringer und somit die Power der Studie reduziert. |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                         | Bis zur Durchführung der primären Analyse aller Wirksamkeitsendpunkte (außer OS) war keine Interimsanalyse geplant. Danach werden ggf. Interimsanalysen für den Endpunkt OS durch das IDMC durchgeführt. Eine Interimsanalyse für OS ist nach Beobachtung von ungefähr 124 Todesfällen geplant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                              | Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte zentral unter Verwendung eines IWRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                     | Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach HR-Status (ER- und/oder PgR-positiv versus ER- und PgR-negativ), Nodal-Status (0, 1-3 versus 4 oder mehr positive Lymphknoten; Patientinnen mit invasiver Resterkrankung in der Mamma aber negativem oder unbekannten Nodal-Status in der Axilla nach neoadjuvanter Therapie wurden der Gruppe 1-3 positive Lymphknoten zugeordnet) und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (gleichzeitig mit versus sequenziell zu der Chemotherapie).                                                                                                                |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte zentral unter Verwendung eines IWRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                          | Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte zentral unter Verwendung eines IWRS. Das Personal im Studienzentrum (Studienkoordinator oder ein bestimmter Vertreter) erhielt die Randomisierungsnummer und teilt die Patientinnen den Gruppen zu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>11a</b>        | 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                                                          | a) Ja.<br>b) Ja.<br>c) Ja.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen               | Die Studienbehandlungen (Neratinib und Placebo) waren in Größe, Farbe und Form identisch.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><u>Populationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT-Population: alle Patientinnen, die in die Studie randomisiert wurden.</li> <li>aITT-Population: alle Patientinnen, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>randomisiert unter Amendment 3 oder nachfolgenden Amendments</li> <li>randomisiert vor Amendment 3 und wenn sie folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nodal-positive Erkrankung</li> <li>randomisiert innerhalb eines Jahres nach Beendigung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>HER2-positive Population (gemäß Zentrallabor): alle randomisierten Patientinnen, die nach Bestätigung des Zentrallabors durch Path Vysion HER2/CEP17 DNA Dualprobe (FISH Score <math>\geq 2,2</math>) HER2-positiv sind</li> <li>Safety-Population: alle Patientinnen, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; Zuweisung der Patientinnen in den Behandlungsarm entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation.</li> </ul> <p><u>Primärer Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>iDFS, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden iDFS-Ereignisse: <ol style="list-style-type: none"> <li>Invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust</li> <li>Invasives kontralaterales Mammakarzinom</li> <li>Lokales/regionäres invasives Rezidiv</li> <li>Fernmetastasen</li> <li>Tod aus jeglichem Grund</li> </ol> </li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DFS-DCIS, definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines DCIS oder eines iDFS-Ereignisses.</li> <li>DDFS, definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod jeglicher Ursache.</li> <li>TTDR, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und erstem Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod aufgrund der Grunderkrankung.</li> <li>Kumulative Häufigkeit von Rezidiven im ZNS.</li> <li>OS, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglichem Grund</li> </ul> |



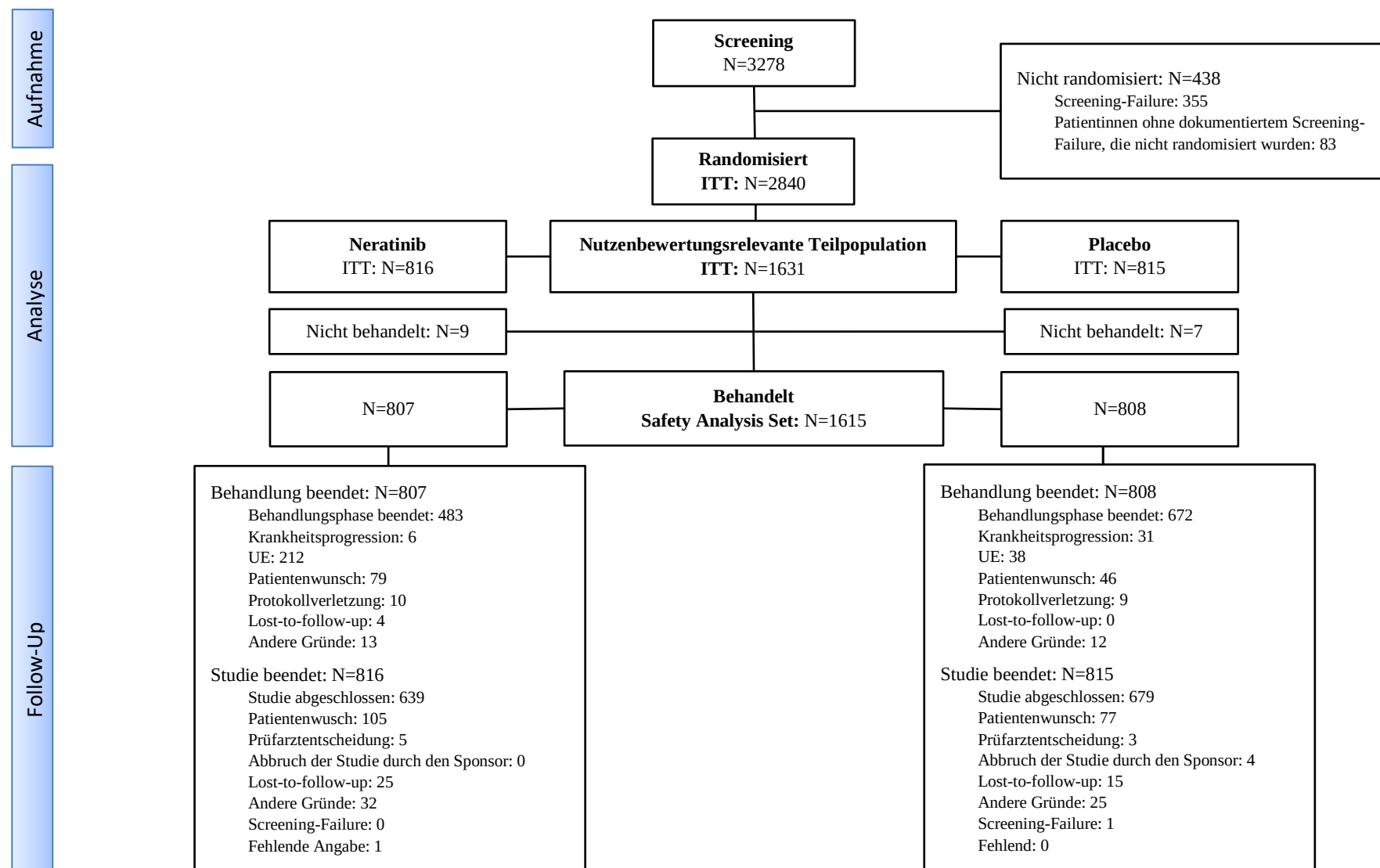
| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p><u>Explorative (patientenberichtete) Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-B (Version 4)</li> <li>• EQ-5D</li> </ul> <p><u>Umgang mit Ausfällen oder fehlenden Werten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-B und EQ-5D: Patientinnen ohne Daten zu Baseline wurden von der Analyse ausgeschlossen; fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</li> <li>• UE: mit einem unvollständigen Datum wurde wie folgt umgegangen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wenn der Starttag fehlte, wurde der Tag auf den ersten Tag des Monats gesetzt,</li> <li>○ wenn der Endtag fehlte, wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats gesetzt,</li> <li>○ wenn der Monat, das Jahr, sowohl der Monat als auch das Jahr oder das gesamte Datum fehlte, wurde das Datum nicht ersetzt; diese Ereignisse wurden bei der Zählung der Häufigkeiten gewertet, die Dauer wurde als unbekannt definiert.</li> </ul> </li> <li>• Einschluss in die aITT-Population: mit einem unvollständigen Datum wurde wie folgt umgegangen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wenn der Endtag fehlte, wurde der Tag auf den ersten Tag des Monats gesetzt,</li> <li>○ wenn der Endmonat fehlte, wurde der Monat auf Januar gesetzt,</li> <li>○ wenn das Datum der Beendigung der Trastuzumab-Therapie völlig fehlte, wurden die Patientinnen nicht in die aITT-Population aufgenommen, falls sie vor Amendment 3 in die Studie randomisiert wurden.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Analyse der primären und sekundären Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofern nicht anders beschrieben, wurden die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte anhand eines einseitigen Test zum Signifikanzniveau 0,025 analysiert.</li> <li>• Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests sowie eines Cox-Regressionsmodells.</li> <li>• Stratifizierung entsprechend der Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung.</li> <li>• Häufigkeit von Rezidiven im ZNS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nichtparametrische Schätzung der stratifizierten kumulativen Häufigkeit.</li> <li>○ Stratifizierter einseitiger Gray-Test zum Signifikanzniveau 0,025 zum Vergleich der kumulativen Häufigkeit zwischen den Behandlungsarmen.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Demografie und Baseline-Charakteristika</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientendisposition anhand der Häufigkeiten.</li> <li>• Patienten-Charakteristika anhand deskriptiver Statistiken (bei kategoriellen Variablen: n (%); bei stetigen Variablen: n, MW, Median, SD Q1, Q3, Min, Max) für alle demo-</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                         | <p>grafischen und Baseline-Charakteristika, Stratifizierungsfaktoren, Medizinische Vorgeschichte, Begleitmedikationen, Begleiterkrankungen und Compliance.</p> <p><u>Analyse der Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE and SUE wurden bis 28 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienbehandlung erhoben und bis zum Abklingen oder zur Stabilisierung nachbeobachtet.</li> <li>• Auswertung anhand der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patientinnen mit UE, Unterschied im prozentualen Anteil mit 95%-KI.</li> <li>• Aufgrund der Bedeutung von Diarrhoe im Zusammenhang mit Neratinib werden Diarrhoe-UE gesondert betrachtet.</li> </ul> <p><u>Analyse der patientenberichteten Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung zu jedem Erhebungszeitpunkt anhand deskriptiver Statistiken (n, MW, SD)</li> <li>• Grafische Darstellung des MW über die Erhebungszeitpunkte hinweg.</li> <li>• Vergleich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in jedem Behandlungsarm zu jedem Erhebungszeitpunkt basierend auf einer ANCOVA-Analyse mit Ausgangswert als Kovariate.</li> <li>• MMRM-Analysen basierend auf einem Model mit den Kovariaten Baseline-Wert, Behandlung, Erhebungszeitpunkt und dem Interaktionsterm von Behandlungsarms und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte wurden als Sensitivitätsanalysen durchgeführt; dem Model wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix zugrunde gelegt, fehlende Werte nach Baseline wurden als zufällig fehlend angenommen.</li> </ul> |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Sensitivitätsanalysen in Part A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Rezidive und Todesfälle, die innerhalb von 2 Jahren und 28 Tagen nach der Randomisierung auftraten, wurden in der Sensitivitätsanalyse als Ereignisse betrachtet.</li> <li>• Auswertungen unter Verwendung abweichender Zensierungsregeln</li> <li>• Auswertungen auf Basis der durch das Zentrallabor bestätigten HER2-positiven aITT-Population werden als Sensitivitätsanalysen betrachtet.</li> <li>• Auswertung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte unter Verwendung nicht-stratifizierter Cox-Regressionsmodelle.</li> </ul> <p>Auswertungen im Rahmen von Part B werden als Sensitivitätsanalysen betrachtet</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Subgruppenanalysen wurden für die Stratifizierungsfaktoren durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nodal-Status (<math>\leq 3</math> versus <math>\geq 4</math>; nodal-negative Patientinnen mit vorheriger neoadjuvanter Therapie und invasivem Residualtumor nach neoadjuvanter Therapie werden der</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------|---------|----|--------|--------|----|--------|--------|----|--------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Gruppe der Patientinnen mit <math>\leq 3</math> positiven Lymphknoten zugeordnet).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR-Status (ER- und/oder PgR-positiv vs. ER- und PgR-negativ).</li> <li>• Trastuzumab-Regime (gleichzeitig mit vs. sequenziell zu der Chemotherapie).</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden folgende Subgruppen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit letzter Trastuzumab-Therapie (<math>\leq 12</math> Monate versus <math>&gt; 12</math> Monate)</li> <li>• Nodal-Status (positiv vs. negativ)</li> </ul> |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| <b>Resultate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| <b>13</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| <b>13a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <table> <tr> <th></th><th>Neratinib</th><th>Placebo</th></tr> <tr> <td>a)</td><td>N=1420</td><td>N=1420</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>N=1408</td><td>N=1408</td></tr> <tr> <td>c)</td><td>N=1420</td><td>N=1420</td></tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | Neratinib | Placebo | a) | N=1420 | N=1420 | b) | N=1408 | N=1408 | c) | N=1420 | N=1420 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Neratinib                                                                                                                                                                                                                                                            | Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N=1420                                                                                                                                                                                                                                                               | N=1420                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| b)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N=1408                                                                                                                                                                                                                                                               | N=1408                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| c)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N=1420                                                                                                                                                                                                                                                               | N=1420                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| <b>13b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                                                                               | Siehe Abbildung 4-156.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| <b>14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| <b>14a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Visite der ersten Patientin: 09. Juli 2009</li> <li>• Ende der Behandlung der letzten Patientin: November 2012</li> <li>• Geplantes Studienende: mit Beobachtung des 248. Todesfalls</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| <b>14b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                                                                                                                                                                            | Die Studie befindet sich in der Follow-up-Phase.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |
| <p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>aITT: Amended Intent-to-Treat; ALP: alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianz-Analyse; AST: Aspartat-Aminotransferase; CISH: Chromogene in situ Hybridisierung; CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil; CT: Computertomographie; DCIS: Ductales in-situ Karzinom; DDFS: Fernmetastasen-freies Überleben; DFS: Krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Co-operative of Oncology Group Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ER: Östrogenrezeptor; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; HCG: Humanes Choriongonadotropin; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; iDFS: Überleben frei von invasiver Erkrankung; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Max: Maximum; Min: Minimum; MRT: Magnetresonanztomographie; MUGA: mehrstufige Akquisition; MW: Mittelwert; OS: Gesamtüberleben; pCR: Pathologisches komplettes Ansprechen; PgR: Progesteronrezeptor; PK: Pharmakokinetik;</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |           |         |    |        |        |    |        |        |    |        |        |

| Item <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                  | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|
| Q1: Erstes Perzentil; Q3: Drittes Perzentil; SD: Standardabweichung; SISH: Silber in situ Hybridisierung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTDR: Zeit bis zum Fernrezidiv; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normalbereichs; ZNS: Zentrales Nervensystem |                  |                    |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



aITT: amended Intention-to-treat; ITT: Intention-to-treat UE: Unerwünschtes Ereignis

Abbildung 4-156: Patientenfluss in der Studie ExteNET

**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. Quellspezifische 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 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: ExteNET

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle                                                            | Kürzel        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Statistischer Analyseplan der Studie ExteNET                                           | SAP Version 7 |
| Studienbericht zur primären Analyse der Studie ExteNET                                 | CSR           |
| Addendum zum Studienbericht der Studie ExteNET                                         | aCSR          |
| aCSR: Addendum zum Studienbericht; CSR: Studienbericht; SAP: Statistischer Analyseplan |               |

**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:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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:



Die Studie ExteNET ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und zentralisiert durch ein IWRS, wodurch gewährleistet ist, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Sowohl die Patientinnen als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt sind über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

Für das vorliegende Dossier wird – entsprechend der für Neratinib relevanten Zielpopulation – die Teilpopulation der Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom aus der Studie ExteNET herangezogen. Bei Auswertung einer Studienteilpopulation ist vom Grundsatz her ein gewisses Verzerrungspotenzial möglich, im vorliegenden Fall wird dies jedoch dadurch minimiert, dass der HR-Status ein Stratifizierungskriterium im Rahmen der Studie darstellt. Entsprechend zeigt die Analyse der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt Studieneinschlusses eine sehr gute Ausgewogenheit inkl. wesentlicher prognostischer Parameter wie Alter, histologischem Differenzierungsgrad, T-Stadium und N-Status sowie Krankheitsstadium. Das Verzerrungspotenzial auf Basis der HR-positiven Teilpopulation der Studie ExteNET wird daher ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Im Weiteren wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials stets die nutzenbewertungsrelevante HR-positive Teilpopulation der Studie ExteNET zugrunde gelegt.

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 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 in der Studie ExteNET sind verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patientinnen, demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Der Endpunkt OS wird anhand des eindeutig feststellbaren Ereignisses Tod bewertet und ist somit ohnehin nicht subjektiv interpretierbar. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

---

**Endpunkt: Rezidive****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:

---

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patientinnen, demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur Folgetherapie****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:

---

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patientinnen, demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Das dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignis ist eindeutig feststellbar und somit ohnehin nicht subjektiv interpretierbar. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****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:

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Im Zuge von Amendment 9 wurde die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte eingestellt, entsprechend sind die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS insbesondere zu den Erhebungszeitpunkten Monat 9 und Monat 12 verringert. Die Auswertung des Endpunkts mittels MMRM-Analyse basiert dennoch auf allen randomisierten Patientinnen, wobei lediglich ein geringer Anteil der Patientinnen (Neratinib vs. Placebo: 18% vs. 14%) aufgrund fehlender Werte zu Baseline und/oder einem späteren Erhebungszeitpunkt nicht berücksichtigt werden konnte. Demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Ergebnisse aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht für alle Patientinnen auf dem gesamten ursprünglich geplanten Erhebungszeitraum (1 Jahr oder bis zum vorzeitigen Abbruch) basieren und somit nur eingeschränkt interpretierbar sind.

**Endpunkt: FACT-B****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      ☐ 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 in der Studie ExteNET sind verblindet. Im Zuge von Amendment 9 wurde die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte eingestellt, entsprechend sind die Rücklaufquoten des FACT B insbesondere zu den Erhebungszeitpunkten Monat 9 und Monat 12 verringert. Die Auswertung des Endpunkts mittels MMRM-Analyse basiert dennoch auf allen randomisierten Patientinnen, wobei lediglich ein geringer Anteil der Patientinnen (Neratinib vs. Placebo: 19% vs. 14%) aufgrund fehlender Werte zu Baseline und/oder einem späteren Erhebungszeitpunkt nicht berücksichtigt werden konnte. Demnach wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Ergebnisse aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nicht für alle Patientinnen auf dem gesamten ursprünglich geplanten Erhebungszeitraum (1 Jahr oder bis zum vorzeitigen Abbruch) basieren und somit nur eingeschränkt interpretierbar sind.

---

#### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

##### 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      ☐ 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:

---

Die Endpunkterheber in der Studie ExteNET sind verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf allen randomisierten Patientinnen die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung erhalten haben. Dies entspricht der gängigen Definition der Safety-Population. Hierbei wird nur ein vernachlässigbar geringer Anteil der Patientinnen der ITT-Population nicht berücksichtigt. Demnach wird das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt angesehen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

---

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: endpunktübergreifend; 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: Selektion unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse**

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse basiert auf bestimmten UE und ggf. der Laborbewertung.

Für die Analyse wurde die Datenbank nach MedDRA SMQ Begriffen durchsucht. Wenn keine SMQ existierten, die das UE von besonderem Interesse widerspiegeln, wird für die Extraktion und Analyse der Daten eine Zusammenstellung verfügbarer PT verwendet.

Für die einzelnen UE von besonderem Interesse wurden zunächst übergeordnete Begriffe festgelegt für die innerhalb von SMQ nach PT, die das UE von Interesse widerspiegeln, gesucht wurde. Tabelle 4-69 bietet eine vollumfängliche Aufzählung der unter den einzelnen UE von besonderem Interesse betrachteten PT (62).

Tabelle 4-69 (Anhang): Auflistung der unter den einzelnen UE von besonderem Interesse betrachteten PT in der Studie ExteNET

| Übergeordneter Suchbegriff und/oder SMQ                           | Ausgewählte PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gastrointestinale Ereignisse</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Diarrhoe:<br>Level 1 SMQ Nichtinfektiöser Diarrhoe                | Defaecation urgency, Diarrhoea, Diarrhoea haemorrhagic, Diarrhoea neonatal, Frequent bowel movements, Gastrointestinal hypermotility, Post procedural diarrhoea, Abnormal faeces, Antidiarrhoeal supportive care, Bowel movement irregularity, Change of bowel habit, Colitis, Colitis erosive, Colitis ischaemic, Colitis microscopic, Colitis psychogenic, Culture stool negative, Encopresis, Enteritis, Enterocolitis, Enterocolitis haemorrhagic, Eosinophilic colitis, Faecal containment device insertion, Faecal incontinence, Faecal volume increased, Faeces discoloured, Gastroenteritis, Gastroenteritis eosinophilic, Gastroenteritis radiation, Gastrointestinal inflammation, Gastrointestinal motility disorder, Gastrointestinal toxicity, Gastrointestinal tract irritation, Ileitis Irritable bowel syndrome, Jejunitis, Neutropenic colitis, Radiation proctitis |
| Stomatitis <sup>b</sup>                                           | Aphthous stomatitis, Mouth ulceration, Mucosal erosion, Mucosal inflammation, Mucosal ulceration, Oral mucosa erosion, Oral mucosal blistering, Oral mucosal lesion, Stomatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Dermatologische Ereignisse</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Hautausschlag <sup>b</sup>                                        | Rash, Rash maculo-papular, Rash erythematous, Rash pruritic, Rash follicular, Rash pustular, Rash generalised                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Nagelerkrankungen <sup>b</sup>                                    | Nail bed inflammation, Nail pitting, Nail bed tenderness, Onychalgia, Nail discolouration, Onychoclasia, Nail disorder, Paronychia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Hepatologische Ereignisse<sup>c</sup></b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Level 3 SMQ Untersuchungen, Signale und Symptome des Gallensystem | Bile culture positive, Cholecystogram intravenous abnormal, Bile duct pressure increased, Cholecystogram oral abnormal, Bile output abnormal, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography abnormal, Bile output decreased, Endoscopy biliary tract abnormal, Bile output increased, Gallbladder palpable, Biliary ascites, Hyperbilirubinaemia, Bilirubin conjugated abnormal, Jaundice, Bilirubin conjugated increased, Jaundice cholestatic, Bilirubin excretion disorder, Jaundice extrahepatic obstructive, Biopsy bile duct abnormal, Limy bile syndrome, Blood bilirubin abnormal, Ultrasound biliary tract abnormal, Blood bilirubin increased, X-ray hepatobiliary abnormal, Cholangiogram abnormal                                                                                                                                                                       |
| Level 3 SMQ Untersuchungen, Signale und Symptome der Leber        | Alanine aminotransferase abnormal, Hypercholia, Alanine aminotransferase increased, Hypertransaminasaemia, Ammonia abnormal, Kayser-Fleischer ring, Ammonia increased, Liver function test abnormal, Ascites, Liver induration, Aspartate aminotransferase abnormal, Liver palpable subcostal, Aspartate aminotransferase increased, Liver scan abnormal, Bacterascites, Liver tenderness, Bile output abnormal, Mitochondrial aspartate aminotransferase increased, Bile output decreased, Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine, Biliary ascites, Oedema due to hepatic disease, Bilirubin conjugated abnormal, Perihepatic discomfort,                                                                                                                                                                                                                       |



| Übergeordneter Suchbegriff und/oder SMQ                                                 | Ausgewählte PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                         | <p>Bilirubin conjugated increased, Retrograde portal vein flow, Biopsy liver abnormal, Total bile acids increased, Blood bilirubin abnormal, Transaminases abnormal, Blood bilirubin increased, Transaminases increased, Blood bilirubin unconjugated increased, Ultrasound liver abnormal, Bromosulphthalein test abnormal, Urine bilirubin increased, Child-Pugh-Turcotte score increased, X-ray hepatobiliary abnormal, Foetor hepaticus, 5'nucleotidase increased, Galactose elimination capacity test abnormal, Blood alkaline phosphatase abnormal, Galactose elimination capacity test decreased, Blood alkaline phosphatase increased, Gamma-glutamyltransferase abnormal, Blood cholinesterase abnormal, Gamma-glutamyltransferase increased, Blood cholinesterase decreased, Guanase increased, Deficiency of bile secretion, Hepaplastin abnormal, Glutamate dehydrogenase increased, Hepaplastin decreased, Haemorrhagic ascites, Hepatic artery flow decreased, Hepatic fibrosis marker abnormal, Hepatic congestion, Hepatic fibrosis marker increased, Hepatic enzyme abnormal, Hypoalbuminaemia, Hepatic enzyme decreased, Leucine aminopeptidase increased, Hepatic enzyme increased, Liver iron concentration abnormal, Hepatic function abnormal, Liver iron concentration increased, Hepatic hydrothorax, Periportal oedema, Hepatic mass, Peritoneal fluid protein abnormal, Hepatic pain, Peritoneal fluid protein decreased, Hepatic sequestration, Peritoneal fluid protein increased, Hepatic vascular resistance increased, Pneumobilia, Hepatobiliary scan abnormal, Portal vein flow decreased, Hepatomegaly, Portal vein pressure increased, Hepatosplenomegaly, Retinol binding protein decreased, Hyperammonaemia, Urobilinogen urine decreased, Hyperbilirubinaemia, Urobilinogen urine increased</p> |
| Level 3 SMQ Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs                              | <p>Bilirubin excretion disorder, Jaundice, Cholaemia, Jaundice cholestatic, Cholestasis, Jaundice hepatocellular, Cholestatic liver injury, Mixed liver injury, Cholestatic pruritus, Ocular icterus, Drug-induced liver injury, Parenteral nutrition associated liver disease, Hepatitis cholestatic, Deficiency of bile secretion, Hyperbilirubinaemia, Yellow skin, Icterus index increased</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Level 4 Hepatisches Versagen, Fibrose und Zirrhose und andere leberschädigende Zustände | <p>Acute hepatic failure, Hepatotoxicity, Acute yellow liver atrophy, Intestinal varices, Ascites, Liver and small intestine transplant, Asterixis, Liver disorder, Bacterascites, Liver injury, Biliary cirrhosis, Liver operation, Biliary cirrhosis primary, Liver transplant, Biliary fibrosis, Lupoid hepatic cirrhosis, Cholestatic liver injury, Mixed liver injury, Chronic hepatic failure, Nodular regenerative hyperplasia, Coma hepatic, Non-alcoholic steatohepatitis, Cryptogenic cirrhosis, Oedema due to hepatic disease, Diabetic hepatopathy, Oesophageal varices haemorrhage, Drug-induced liver injury, Peripancreatic varices, Duodenal varices, Portal fibrosis, Gallbladder varices, Portal hypertension, Gastric varices, Portal hypertensive enteropathy, Gastric varices haemorrhage, Portal hypertensive gastropathy, Hepatectomy, Portal triaditis, Hepatic atrophy, Portal vein cavernous transformation, Hepatic calcification, Portal vein dilatation, Hepatic cirrhosis, Portopulmonary hypertension, Hepatic encephalopathy, Renal and liver transplant, Hepatic encephalopathy prophylaxis, Retrograde portal vein flow, Hepatic failure, Reye's syndrome, Hepatic fibrosis, Reynold's syndrome, Hepatic hydrothorax, Splenic varices, Hepatic infiltration eosinophilic, Splenic varices haemorrhage, Hepatic lesion, Subacute hepatic failure, Hepatic necrosis, Varices oesophageal, Hepatic steatosis, Varicose veins of abdominal wall, Hepatitis fulminant, Anorectal varices, Hepatobiliary disease, Anorectal varices haemorrhage, Hepatocellular foamy cell syndrome, Intrahepatic portal hepatic venous fistula, Hepatocellular injury, Peritoneovenous shunt, Hepatopulmonary syndrome, Portal shunt, Hepatorenal failure, Small-</p>                                                    |

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

| Übergeordneter Suchbegriff und/oder SMQ                                                          | Ausgewählte PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Level 4 SMQ Hepatitis, nicht ansteckend                                                          | for-size liver syndrome, Hepatorenal syndrome, Spider naevus<br><br>Acute graft versus host disease in liver, Hepatitis chronic persistent, Allergic hepatitis, Hepatitis fulminant, Autoimmune hepatitis, Hepatitis toxic, Chronic graft versus host disease in liver, Ischaemic hepatitis, Chronic hepatitis, Lupus hepatitis, Graft versus host disease in liver, Non-alcoholic steatohepatitis, Hepatitis, Radiation hepatitis, Hepatitis acute, Granulomatous liver disease, Hepatitis cholestatic, Liver sarcoidosis, Hepatitis chronic active                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Kardiologische Ereignisse</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Herzrhythmusstörungen:<br>Level 2 SMQ Arrhythmie-bezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome | Chronotropic incompetence, Electrocardiogram change, Electrocardiogram repolarisation abnormality, Heart rate abnormal, Electrocardiogram RR interval prolonged, Heart rate decreased, Electrocardiogram U-wave abnormality, Heart rate increased, Sudden cardiac death, Loss of consciousness, Bradycardia, Palpitations, Cardiac arrest, Rebound tachycardia, Cardiac death, Sudden death, Cardiac telemetry abnormal, Syncope, Cardio-respiratory arrest, Tachycardia, Electrocardiogram abnormal, Tachycardia paroxysmal, Electrocardiogram ambulatory abnormal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Level 3 SMQ Unspezifische Begriffe zu Herzrhythmusstörungen                                      | Arrhythmia, Paroxysmal arrhythmia, Heart alternation, Pulseless electrical activity, Heart rate irregular, Reperfusion arrhythmia, Pacemaker generated arrhythmia, Withdrawal arrhythmia, Pacemaker syndrome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Herzinsuffizienz:<br>Level 1 SMQ Herzinsuffizienz                                                | Acute left ventricular failure, Cardiac resynchronisation therapy, Acute pulmonary oedema, Cardiac ventriculogram abnormal, Acute right ventricular failure, Cardiac ventriculogram left abnormal, Cardiac asthma, Cardiac ventriculogram right abnormal, Cardiac failure, Cardiomegaly, Cardiac failure acute, Cardio-respiratory distress, Cardiac failure chronic, Cardiothoracic ratio increased, Cardiac failure congestive, Central venous pressure increased, Cardiac failure high output, Diastolic dysfunction, Cardiogenic shock, Dilatation ventricular, Cardiopulmonary failure, Dyspnoea paroxysmal nocturnal, Cardiorenal syndrome, Heart transplant, Chronic left ventricular failure, Hepatic vein dilatation, Chronic right ventricular failure, Jugular vein distension, Cor pulmonale, Left ventricular dysfunction, Cor pulmonale acute, Myocardial depression, Cor pulmonale chronic, Nocturnal dyspnoea, Ejection fraction decreased, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide abnormal, Hepatic congestion, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased, Hepatojugular reflux, Oedema, Left ventricular failure, Oedema due to cardiac disease, Low cardiac output syndrome, Oedema neonatal, Neonatal cardiac failure, Oedema peripheral, Obstructive shock, Orthopnoea, Pulmonary oedema, Peripheral oedema neonatal, Pulmonary oedema neonatal, Pulmonary congestion, Right ventricular failure, Right ventricular dysfunction, Ventricular failure, Scan myocardial perfusion abnormal, Artificial heart implant, Systolic dysfunction, Atrial natriuretic peptide abnormal, Venous pressure increased, Atrial natriuretic peptide increased Venous pressure jugular abnormal Brain natriuretic peptide abnormal Venous pressure jugular increased Brain natriuretic peptide increased Ventricular assist device insertion Cardiac cirrhosis Ventricular dysfunction Cardiac index decreased Ventricular dyssynchrony, Cardiac output decreased |

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

| <b>Übergeordneter Suchbegriff und/oder SMQ</b>                                                                                                              | <b>Ausgewählte PT<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Ischämische Herzkrankheit:<br/>Level 2 SMQ Myokardinfarkt</p> <p>Level 2 SMQ Andere ischämische Herzkrankheiten</p>                                      | <p>Acute coronary syndrome, Postinfarction angina, Acute myocardial infarction, Silent myocardial infarction, Angina unstable, Troponin I increased, Blood creatine phosphokinase MB abnormal, Troponin increased, Blood creatine phosphokinase MB increased, Troponin T increased, Coronary artery embolism, Blood creatine phosphokinase abnormal, Coronary artery occlusion, Blood creatine phosphokinase increased, Coronary artery reocclusion, Cardiac enzymes increased, Coronary artery thrombosis, ECG electrically inactive area, Coronary bypass thrombosis, Electrocardiogram Q wave abnormal, Kounis syndrome, Electrocardiogram ST segment abnormal, Myocardial infarction, Electrocardiogram ST segment elevation, Myocardial necrosis, Electrocardiogram ST-T segment elevation, Myocardial reperfusion injury, Infarction, Myocardial stunning, Scan myocardial perfusion abnormal, Papillary muscle infarction, Vascular graft occlusion, Post procedural myocardial infarction</p> <p>Angina pectoris, Ischaemic cardiomyopathy, Angina unstable, Microvascular coronary artery disease, Arteriosclerosis coronary artery, Myocardial ischaemia, Arteriospasm coronary, Percutaneous coronary intervention, Coronary angioplasty, Prinzmetal angina, Coronary arterial stent insertion, Stress cardiomyopathy, Coronary artery bypass, Subclavian coronary steal syndrome, Coronary artery disease, Subendocardial ischaemia, Coronary artery dissection, Arteriogram coronary abnormal, Coronary artery insufficiency, Cardiac stress test abnormal, Coronary artery restenosis, Computerised tomogram coronary artery abnormal, Coronary artery stenosis, Electrocardiogram ST segment depression, Coronary endarterectomy, Electrocardiogram ST-T segment abnormal, Coronary no-reflow phenomenon, Electrocardiogram ST-T segment depression, Coronary ostial stenosis, Electrocardiogram T wave abnormal, Coronary revascularisation, Electrocardiogram T wave inversion, Dissecting coronary artery aneurysm, Exercise electrocardiogram abnormal, ECG signs of myocardial ischaemia, Exercise test abnormal, External counterpulsation, Stress echocardiogram abnormal, Haemorrhage coronary artery</p> |
| <b>Hämatologische Ereignisse</b>                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Anämie:<br/>Level 2 SMQ Hämatopoe-tische Zytopenien, die mehr als eine Art von Blutzellen betreffen</p> <p>Level 2 SMQ Hämatopoe-tische Erythropenie</p> | <p>Aplastic anaemia, Blood disorder, Autoimmune aplastic anaemia, Bone marrow disorder, Bicytopenia, Bone marrow myelogram abnormal, Bone marrow failure, Bone marrow necrosis, Febrile bone marrow aplasia, Bone marrow toxicity, Full blood count decreased, Congenital aplastic anaemia, Pancytopenia, Haematotoxicity, Panmyelopathy, Myelodysplastic syndrome, Aspiration bone marrow abnormal, Myelodysplastic syndrome transformation, Biopsy bone marrow abnormal, Plasmablast count decreased, Blood count abnormal, Scan bone marrow abnormal</p> <p>Anaemia macrocytic, Anaemia neonatal, Aplasia pure red cell, Erythroblast count abnormal, Aplastic anaemia, Erythropoiesis abnormal, Erythroblast count decreased, Haematocrit abnormal, Erythroid maturation arrest, Haematocrit decreased, Erythropenia, Haemoglobin abnormal, Hypoplastic anaemia, Haemoglobin decreased, Microcytic anaemia, Leukoerythroblastic anaemia, Proerythroblast count decreased, Normochromic normocytic anaemia, Red blood cell count decreased, Proerythroblast count abnormal, Reticulocyte count decreased, Red blood cell count abnormal, Reticulocytopenia, Reticulocyte count abnormal, Anaemia,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

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

| Übergeordneter Suchbegriff und/oder SMQ                               | Ausgewählte PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Reticulocyte percentage decreased                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Leukopenie und Neutropenie:<br>Level 2 SMQ hämatopoetische Leukopenie | Agranulocytosis, White blood cell count decreased, Band neutrophil count decreased, Basophil count abnormal, Band neutrophil percentage decreased, Basophil percentage decreased, Basophil count decreased, B-lymphocyte abnormalities, B-lymphocyte count decreased, Differential white blood cell count abnormal, Cyclic neutropenia, Eosinophil count abnormal, Eosinopenia, Eosinophil percentage decreased, Eosinophil count decreased, Full blood count abnormal, Febrile neutropenia, Granulocytes abnormal, Granulocyte count decreased, Granulocytopenia neonatal, Granulocytes maturation arrest, Leukopenia neonatal, Granulocytopenia, Lymphocyte count abnormal, Idiopathic neutropenia, Lymphocyte percentage abnormal, Leukopenia, Lymphocyte percentage decreased, Lymphocyte count decreased, Lymphocytopenia neonatal, Lymphopenia, Monocyte count abnormal, Metamyelocyte count decreased, Monocyte percentage decreased, Monoblast count decreased, Myeloblast percentage decreased, Monocyte count decreased, Myelocyte percentage decreased, Monocytopenia, Myeloid maturation arrest, Myeloblast count decreased, Neutropenia neonatal, Myelocyte count decreased, Neutrophil count abnormal, Neutropenia, Neutrophil percentage decreased, Neutropenic infection, Plasma cell disorder, Neutropenic sepsis, Plasma cells absent, Neutrophil count decreased, T-lymphocyte count abnormal, Promyelocyte count decreased, White blood cell analysis abnormal, Pure white cell aplasia, White blood cell count abnormal, Radiation leukopenia, White blood cell disorder, T-lymphocyte count decreased |
| Thrombozytopenie:<br>Level 2 SMQ hämatopoetische Thrombozytopenie     | Megakaryocytes decreased, Megakaryocytes abnormal, Platelet count decreased, Platelet count abnormal, Platelet maturation arrest, Platelet disorder, Platelet production decreased, Plateletcrit abnormal, Platelet toxicity, Plateletcrit decreased, Thrombocytopenia, Thrombocytopenia neonatal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Torsade de Pointes/QT-Verlängerung</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Level 1 SMQ Torsade de Pointes/QT-Verlängerung                        | Electrocardiogram QT interval abnormal, Electrocardiogram repolarisation abnormality, Electrocardiogram QT prolonged, Electrocardiogram U-wave abnormality, Long QT syndrome, Loss of consciousness, Long QT syndrome congenital, Sudden cardiac death, Torsade de pointes, Sudden death, Ventricular tachycardia, Syncope, Cardiac arrest, Ventricular arrhythmia, Cardiac death, Ventricular fibrillation, Cardiac fibrillation, Ventricular flutter, Cardio-respiratory arrest, Ventricular tachyarrhythmia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Nephrologische Ereignisse</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Potenzielle Nephrologische Ereignisse                                 | Acute phosphate nephropathy, Acute prerenal failure, Anuria, Azotaemia, Continuous haemodiafiltration, Dialysis, Haemodialysis, Haemofiltration, Neonatal anuria, Nephropathy toxic, Oliguria, Peritoneal dialysis, Prerenal failure, Renal failure, Renal failure acute, Renal failure neonatal, Renal impairment, Renal impairment neonatal, Albuminuria, Blood creatinine abnormal, Blood creatinine increased, Blood urea abnormal, Blood urea increased, Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased, Creatinine renal clearance abnormal, Creatinine renal clearance decreased, Creatinine urine abnormal, Creatinine urine decreased, Crystal nephropathy,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

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

| Übergeordneter Suchbegriff und/oder SMQ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ausgewählte PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Glomerular filtration rate abnormal, Glomerular filtration rate decreased, Hypercreatininaemia, Intradialytic parenteral nutrition, Nephritis, Oedema due to renal disease, Protein urine present, Proteinuria, Renal function test abnormal, Renal transplant, Renal tubular disorder, Renal tubular necrosis, Tubulointerstitial nephritis, Urea renal clearance decreased, Urine output decreased                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Pulmonale Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Interstitielle Lungenerkrankungen:<br>Level 1 SMQ Interstitielle Lungenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Acute interstitial pneumonitis, Transfusion-related acute lung injury, Allergic granulomatous angiitis, Acute lung injury, Alveolar lung disease, Acute respiratory distress syndrome, Alveolar proteinosis, Airway remodeling, Alveolitis, Antisynthetase syndrome, Alveolitis allergic, Biopsy lung abnormal, Alveolitis necrotising, Complications of transplanted lung, Bronchiolitis, Goodpasture's syndrome, Diffuse alveolar damage, Granulomatosis with polyangiitis, Eosinophilia myalgia syndrome, Langerhans' cell histiocytosis, Eosinophilic pneumonia, Lung induration, Eosinophilic pneumonia acute, Lung transplant rejection, Eosinophilic pneumonia chronic, Lupus pneumonitis, Idiopathic pneumonia syndrome, Lymphangioleiomyomatosis, Idiopathic pulmonary fibrosis, Organising pneumonia, Interstitial lung disease, Pneumonitis chemical, Lung infiltration, Polyarteritis nodosa, Necrotising bronchiolitis, Pulmonary alveolar haemorrhage, Obliterative bronchiolitis, Pulmonary eosinophilia, Pneumonitis, Pulmonary granuloma, Progressive massive fibrosis, Pulmonary haemosiderosis, Pulmonary fibrosis, Pulmonary renal syndrome, Pulmonary necrosis, Pulmonary sarcoidosis, Pulmonary radiation injury, Restrictive pulmonary disease, Pulmonary toxicity, Rheumatoid lung, Pulmonary vasculitis, Sarcoidosis, Radiation alveolitis, Systemic sclerosis pulmonary, Radiation fibrosis – lung, Toxic oil syndrome, Radiation pneumonitis |
| <p>a: Auf die Übersetzung der einzelnen Begriffe wurde an dieser Stelle verzichtet.</p> <p>b: Da keine SMQ existiert, die den Suchbegriff widerspiegelt, wurden die aufgeführten PT selektiert.</p> <p>c: Zusätzlich gehen Ereignisse auf Basis von Laborbewertungen in die Analyse ein: Laborbeurteilungen des Serums ALT/SGPT, AST/SGOT, des Gesamtbilirubins und der alkalischen Phosphatase, die eine Erhöhung um mindestens einen Grad gemäß NCI CTCAE Version 4.0 gegenüber der Baseline zeigen, wurden als Ereignis gewertet.</p> <p>ALT: Alanin-Amino-Transferase; AST: Aspartat-Amino-Transferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI: National Cancer Institute; PT: Bevorzugter Begriff; SMQ: Standardized MedDRA Query</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Anhang 4-H: Ergänzende Analysen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse****Weitere Auswertungen zu Diarrhoe-Ereignissen**

Tabelle 4-70 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Ergänzende Analyse: Weitere Auswertungen zu Diarrhoe-Ereignissen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ExteNET, primärer Datenschnitt 07.07.2014, Safety-Population)

| <b>ExteNET</b>                                                                    | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit dem PT Diarrhoe (Tage)</b>          |                            |                          |
| Patientinnen mit Diarrhoe                                                         | 762                        | 285                      |
| MW (SD)                                                                           | 5,9 (19,29)                | 57,1 (85,63)             |
| Median                                                                            | 2,00                       | 15,00                    |
| Min; Max                                                                          | 1,0; 320,0                 | 1,0; 376,0               |
| <b>Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE mit dem PT Diarrhoe (Tage)</b> |                            |                          |
| Patientinnen mit schwerer Diarrhoe                                                | 318                        | 13                       |
| MW (SD)                                                                           | 39,0 (66,00)               | 161,7 (134,86)           |
| Median                                                                            | 8,00                       | 107,00                   |
| Min; Max                                                                          | 1,0; 349,0                 | 2,0; 350,0               |
| <b>Anzahl der Episoden eines UE mit dem PT Diarrhoe je Patient</b>                |                            |                          |
| Patientinnen mit Diarrhoe                                                         | 762                        | 285                      |
| MW (SD)                                                                           | 17,3 (22,96)               | 6,2 (11,18)              |
| Median                                                                            | 7,00                       | 2,00                     |
| Min; Max                                                                          | 1,0; 147,0                 | 1,0; 90,0                |
| <b>Anzahl der Episoden eines schweren UE mit dem PT Diarrhoe je Patient</b>       |                            |                          |
| Patientinnen mit schwerer Diarrhoe                                                | 318                        | 13                       |
| MW (SD)                                                                           | 2,7 (3,59)                 | 1,2 (0,55)               |
| Median                                                                            | 1,00                       | 1,00                     |
| Min; Max                                                                          | 1,0; 32,0                  | 1,0; 3,0                 |
| <b>Dauer jeder Episode eines UE mit dem PT Diarrhoe (Tage)</b>                    |                            |                          |
| Patientinnen mit Diarrhoe                                                         | 762                        | 285                      |
| MW (SD)                                                                           | 25,5 (69,91)               | 15,2 (48,96)             |
| Median                                                                            | 4,00                       | 2,00                     |
| Min; Max                                                                          | 1,0; 450,0                 | 1,0; 385,0               |

| <b>ExteNET</b>                                                                                                          | <b>Neratinib<br/>N=816</b> | <b>Placebo<br/>N=815</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Dauer jeder Episode eines schweren UE mit dem PT Diarrhoe (Tage)</b>                                                 |                            |                          |
| Patientinnen mit schwerer Diarrhoe                                                                                      | 318                        | 13                       |
| MW (SD)                                                                                                                 | 4,3 (8,94)                 | 2,4 (2,51)               |
| Median                                                                                                                  | 2,00                       | 1,00                     |
| Min; Max                                                                                                                | 1,0; 139,0                 | 1,0; 8,0                 |
| <b>Kumulative Dauer jeder Episode eines UE mit dem PT Diarrhoe je Patient (Tage)</b>                                    |                            |                          |
| Patientinnen mit Diarrhoe                                                                                               | 762                        | 285                      |
| MW (SD)                                                                                                                 | 102,3 (114,54)             | 37,0 (76,17)             |
| Median                                                                                                                  | 54,50                      | 6,00                     |
| Min; Max                                                                                                                | 1,0; 523,0                 | 1,0; 570,0               |
| <b>Kumulative Dauer jeder Episode eines schweren UE mit dem PT Diarrhoe je Patient (Tage)</b>                           |                            |                          |
| Patientinnen mit schwerer Diarrhoe                                                                                      | 318                        | 13                       |
| MW (SD)                                                                                                                 | 8,3 (12,02)                | 3,5 (6,16)               |
| Median                                                                                                                  | 5,00                       | 1,00                     |
| Min; Max                                                                                                                | 1,0; 139,0                 | 1,0; 23,0                |
| Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; PT: Bevorzugter Begriff; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis |                            |                          |

## SOC und PT für zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug by SOC and PT  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT)      | Neratinib<br>(N=807) | Placebo<br>(N=808) |
|------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
|                                                      | n (%)                | n (%)              |
| Any AE                                               | 221 ( 27.4%)         | 37 ( 4.6%)         |
| Gastrointestinal disorders                           | 167 ( 20.7%)         | 3 ( 0.4%)          |
| Diarrhoea                                            | 140 ( 17.3%)         | 1 ( 0.1%)          |
| Vomiting                                             | 28 ( 3.5%)           | 1 ( 0.1%)          |
| Nausea                                               | 24 ( 3.0%)           | 0                  |
| Abdominal pain                                       | 12 ( 1.5%)           | 0                  |
| Abdominal pain upper                                 | 4 ( 0.5%)            | 0                  |
| Dyspepsia                                            | 3 ( 0.4%)            | 0                  |
| Abdominal discomfort                                 | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Abdominal distension                                 | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Colitis                                              | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Constipation                                         | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Eructation                                           | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Flatulence                                           | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Gastric disorder                                     | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Gastric ulcer                                        | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Gastritis                                            | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Gastroesophageal reflux disease                      | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Periodontal disease                                  | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Rectal cancer                                        | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Rectal haemorrhage                                   | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Tooth discolouration                                 | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| General disorders and administration site conditions | 28 ( 3.5%)           | 6 ( 0.7%)          |
| Fatigue                                              | 20 ( 2.5%)           | 6 ( 0.7%)          |
| Asthenia                                             | 3 ( 0.4%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Malaise                                              | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Pyrexia                                              | 2 ( 0.2%)            | 0                  |
| Mucosal inflammation                                 | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Non-cardiac chest pain                               | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Oedema peripheral                                    | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Thirst                                               | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Investigations                                       | 20 ( 2.5%)           | 8 ( 1.0%)          |
| Alanine aminotransferase increased                   | 12 ( 1.5%)           | 1 ( 0.1%)          |
| Aspartate aminotransferase increased                 | 8 ( 1.0%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Ejection fraction decreased                          | 3 ( 0.4%)            | 3 ( 0.4%)          |
| Electrocardiogram QT prolonged                       | 1 ( 0.1%)            | 2 ( 0.2%)          |
| Blood creatine increased                             | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Blood creatinine increased                           | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Electrocardiogram abnormal                           | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Weight decreased                                     | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Nervous system disorders                             | 12 ( 1.5%)           | 5 ( 0.6%)          |
| Headache                                             | 2 ( 0.2%)            | 2 ( 0.2%)          |
| Dizziness                                            | 3 ( 0.4%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Ageusia                                              | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Anosmia                                              | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Cerebral haemorrhage                                 | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Dysgeusia                                            | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Facial neuralgia                                     | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Hypokinesia                                          | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Lethargy                                             | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Migraine                                             | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Neuropathy peripheral                                | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Paresis                                              | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Tremor                                               | 0                    | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug by SOC and PT  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib<br>(N=807) | Placebo<br>(N=808) |
|-------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
|                                                 | n (%)                | n (%)              |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | 7 ( 0.9%)            | 3 ( 0.4%)          |
| Rash                                            | 5 ( 0.6%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Alopecia                                        | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Dermatitis acneiform                            | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Pruritus                                        | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Rash papular                                    | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Cardiac disorders                               | 1 ( 0.1%)            | 4 ( 0.5%)          |
| Left ventricular dysfunction                    | 1 ( 0.1%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Palpitations                                    | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Ventricular extrasystoles                       | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Myocardial ischaemia                            | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Sinus bradycardia                               | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Ventricular hypokinesia                         | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 1 ( 0.1%)            | 5 ( 0.6%)          |
| Arthralgia                                      | 0                    | 2 ( 0.2%)          |
| Pain in extremity                               | 0                    | 2 ( 0.2%)          |
| Back pain                                       | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Bone pain                                       | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Joint stiffness                                 | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Muscular weakness                               | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Musculoskeletal pain                            | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 5 ( 0.6%)            | 4 ( 0.5%)          |
| Pulmonary embolism                              | 2 ( 0.2%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Cough                                           | 1 ( 0.1%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Interstitial lung disease                       | 1 ( 0.1%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Nasal congestion                                | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Rhinitis allergic                               | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Psychiatric disorders                           | 3 ( 0.4%)            | 3 ( 0.4%)          |
| Depression                                      | 2 ( 0.2%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Insomnia                                        | 1 ( 0.1%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Anxiety                                         | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Emotional distress                              | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Irritability                                    | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Metabolism and nutrition disorders              | 7 ( 0.9%)            | 0                  |
| Decreased appetite                              | 5 ( 0.6%)            | 0                  |
| Dehydration                                     | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Hypokalaemia                                    | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Infections and infestations                     | 4 ( 0.5%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Anal infection                                  | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Cellulitis                                      | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Diverticulitis                                  | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Gastroenteritis salmonella                      | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Upper respiratory tract infection               | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Renal and urinary disorders                     | 5 ( 0.6%)            | 0                  |
| Renal failure                                   | 3 ( 0.4%)            | 0                  |
| Dysuria                                         | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Renal failure acute                             | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Vascular disorders                              | 2 ( 0.2%)            | 3 ( 0.4%)          |
| Hypertension                                    | 1 ( 0.1%)            | 2 ( 0.2%)          |
| Hot flush                                       | 0                    | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug by SOC and PT  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT)                     | Neratinib<br>(N=807) | Placebo<br>(N=808) |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
|                                                                     | n (%)                | n (%)              |
| Hypotension                                                         | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Blood and lymphatic system disorders                                | 3 ( 0.4%)            | 0                  |
| Anaemia                                                             | 2 ( 0.2%)            | 0                  |
| Neutropenia                                                         | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Injury, poisoning and procedural complications                      | 2 ( 0.2%)            | 2 ( 0.2%)          |
| Ankle fracture                                                      | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Foot fracture                                                       | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Postoperative wound complication                                    | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Wound complication                                                  | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 4 ( 0.5%)            | 0                  |
| Acute myeloid leukaemia                                             | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Cancer pain                                                         | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Glioblastoma                                                        | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Glioma                                                              | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Hepatobiliary disorders                                             | 2 ( 0.2%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Hepatitis                                                           | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Hepatotoxicity                                                      | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Hypertransaminasaemia                                               | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Eye disorders                                                       | 1 ( 0.1%)            | 1 ( 0.1%)          |
| Abnormal sensation in eye                                           | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Uveitis                                                             | 1 ( 0.1%)            | 0                  |
| Ear and labyrinth disorders                                         | 0                    | 1 ( 0.1%)          |
| Vertigo                                                             | 0                    | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

## SOC und PT für unerwünschte Ereignisse getrennt nach einzelnen Schweregraden

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Subjects with events                            | 116 ( 14.4%)      | 276 ( 34.2%)     | 388 ( 48.1%)     | 8 ( 1.0%)        | 1 ( 0.1%)        | 789 ( 97.8%)       |
| Gastrointestinal disorders                      | 163 ( 20.2%)      | 263 ( 32.6%)     | 339 ( 42.0%)     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 766 ( 94.9%)       |
| Diarrhoea                                       | 191 ( 23.7%)      | 253 ( 31.4%)     | 318 ( 39.4%)     | 0                | 0                | 762 ( 94.4%)       |
| Nausea                                          | 258 ( 32.0%)      | 83 ( 10.3%)      | 13 ( 1.6%)       | 0                | 0                | 354 ( 43.9%)       |
| Abdominal pain                                  | 132 ( 16.4%)      | 43 ( 5.3%)       | 15 ( 1.9%)       | 0                | 0                | 192 ( 23.8%)       |
| Vomiting                                        | 133 ( 16.5%)      | 56 ( 6.9%)       | 26 ( 3.2%)       | 0                | 0                | 215 ( 26.6%)       |
| Abdominal pain upper                            | 88 ( 10.9%)       | 27 ( 3.3%)       | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 122 ( 15.1%)       |
| Constipation                                    | 63 ( 7.8%)        | 8 ( 1.0%)        | 0                | 0                | 0                | 71 ( 8.8%)         |
| Dyspepsia                                       | 55 ( 6.8%)        | 17 ( 2.1%)       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 76 ( 9.4%)         |
| Flatulence                                      | 38 ( 4.7%)        | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 44 ( 5.5%)         |
| Abdominal distension                            | 27 ( 3.3%)        | 15 ( 1.9%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 43 ( 5.3%)         |
| Abdominal discomfort                            | 18 ( 2.2%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 20 ( 2.5%)         |
| Stomatitis                                      | 29 ( 3.6%)        | 4 ( 0.5%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 36 ( 4.5%)         |
| Dry mouth                                       | 23 ( 2.9%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 24 ( 3.0%)         |
| Gastrooesophageal reflux disease                | 5 ( 0.6%)         | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Haemorrhoids                                    | 12 ( 1.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 13 ( 1.6%)         |
| Gastrointestinal pain                           | 4 ( 0.5%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Gastritis                                       | 7 ( 0.9%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 10 ( 1.2%)         |
| Toothache                                       | 2 ( 0.2%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Lip swelling                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mouth ulceration                                | 4 ( 0.5%)         | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Haematochezia                                   | 9 ( 1.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 10 ( 1.2%)         |
| Aphthous stomatitis                             | 5 ( 0.6%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Defaecation urgency                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dysphagia                                       | 5 ( 0.6%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Gastrointestinal sounds abnormal                | 4 ( 0.5%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Abdominal pain lower                            | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Oral pain                                       | 8 ( 1.0%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Rectal discharge                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eructation                                      | 4 ( 0.5%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Oral mucosal blistering                         | 4 ( 0.5%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Abdominal tenderness                            | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Faeces soft                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Swollen tongue                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Frequent bowel movements                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dental caries                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastric ulcer                                   | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Colitis                                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Enterocolitis                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Faecal incontinence                             | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Gastrointestinal inflammation                   | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gingival bleeding                               | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Gingival oedema                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gingival pain                                   | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Hypoaesthesia oral                              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Oral disorder                                   | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Rectal haemorrhage                              | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Abdominal rigidity                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Diarrhoea haemorrhagic                          | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Epigastric discomfort                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastric disorder                                | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastrointestinal hypermotility                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gastrointestinal toxicity                       | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Haemorrhoidal haemorrhage                       | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Lip dry                                         | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Melaena                                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Oesophagitis                                    | 0                 | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Pancreatitis                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT)      | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                      | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Tongue ulceration                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Abdominal hernia                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Abnormal faeces                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Anal fissure                                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Anal haemorrhage                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Barrett's oesophagus                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breath odour                                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Chapped lips                                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Duodenal ulcer                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Enterocoele                                          | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Food poisoning                                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gastric haemorrhage                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastrointestinal disorder                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Glossitis                                            | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Haemorrhoids thrombosed                              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Irritable bowel syndrome                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lip pain                                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lower gastrointestinal haemorrhage                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lumbar hernia                                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Odynophagia                                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Periodontal disease                                  | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Proctalgia                                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rectal cancer                                        | 0                 | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rectal spasm                                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Saliva altered                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Salivary gland disorder                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Salivary hypersecretion                              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sensitivity of teeth                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tongue blistering                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tongue oedema                                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tooth discolouration                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| General disorders and administration site conditions | 235 ( 29.1%)      | 105 ( 13.0%)     | 25 ( 3.1%)       | 0                | 0                | 366 ( 45.4%)       |
| Fatigue                                              | 145 ( 18.0%)      | 67 ( 8.3%)       | 15 ( 1.9%)       | 0                | 0                | 227 ( 28.1%)       |
| Asthenia                                             | 48 ( 5.9%)        | 16 ( 2.0%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 68 ( 8.4%)         |
| Pyrexia                                              | 31 ( 3.8%)        | 8 ( 1.0%)        | 0                | 0                | 0                | 39 ( 4.8%)         |
| Influenza like illness                               | 16 ( 2.0%)        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Pain                                                 | 13 ( 1.6%)        | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 17 ( 2.1%)         |
| Mucosal inflammation                                 | 19 ( 2.4%)        | 8 ( 1.0%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 29 ( 3.6%)         |
| Oedema peripheral                                    | 10 ( 1.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Malaise                                              | 9 ( 1.1%)         | 3 ( 0.4%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Chills                                               | 12 ( 1.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Local swelling                                       | 5 ( 0.6%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Chest discomfort                                     | 7 ( 0.9%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Non-cardiac chest pain                               | 5 ( 0.6%)         | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Axillary pain                                        | 5 ( 0.6%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Oedema                                               | 4 ( 0.5%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Inflammation                                         | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Chest pain                                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Discomfort                                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| General physical health deterioration                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Thirst                                               | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Feeling cold                                         | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Mass                                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Mucosal dryness                                      | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Catheter site pain                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cyst                                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Facial pain                                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Feeling abnormal                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Feeling hot                                          | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  | Any Grade<br>n (%) |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) |                    |
| Suprapubic pain                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Device breakage                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Feeling jittery                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Feeling of body temperature change              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gait disturbance                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Generalised oedema                              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Impaired healing                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Implant site pain                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Localised oedema                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sluggishness                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Swelling                                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Temperature intolerance                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ulcer                                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Xerosis                                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nervous system disorders                        | 199 ( 24.7%)      | 48 ( 5.9%)       | 24 ( 3.0%)       | 0                | 0                | 272 ( 33.7%)       |
| Headache                                        | 126 ( 15.6%)      | 25 ( 3.1%)       | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 159 ( 19.7%)       |
| Dizziness                                       | 68 ( 8.4%)        | 8 ( 1.0%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 79 ( 9.8%)         |
| Dysgeusia                                       | 21 ( 2.6%)        | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 25 ( 3.1%)         |
| Neuropathy peripheral                           | 12 ( 1.5%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Hypoaesthesia                                   | 5 ( 0.6%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Somnolence                                      | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Lethargy                                        | 6 ( 0.7%)         | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Syncope                                         | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 11 ( 1.4%)         |
| Migraine                                        | 6 ( 0.7%)         | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Peripheral sensory neuropathy                   | 5 ( 0.6%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Paraesthesia                                    | 5 ( 0.6%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Sinus headache                                  | 1 ( 0.1%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Memory impairment                               | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Tremor                                          | 4 ( 0.5%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Amnesia                                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Burning sensation                               | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Cognitive disorder                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Disturbance in attention                        | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Myotonia                                        | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Presyncope                                      | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Movement disorder                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ageusia                                         | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Ataxia                                          | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Balance disorder                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dyskinesia                                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Loss of consciousness                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Neuralgia                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Neurotoxicity                                   | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Post-traumatic headache                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Psychomotor hyperactivity                       | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Restless legs syndrome                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sciatica                                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Anosmia                                         | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Brachial plexopathy                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Carotid artery stenosis                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cerebellar syndrome                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cerebral haemorrhage                            | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cerebral infarction                             | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cerebrovascular accident                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cervicobrachial syndrome                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dizziness postural                              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Facial neuralgia                                | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Head titubation                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hyperaesthesia                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Hypogeusia                                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hypokinesia                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Intercostal neuralgia                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Migraine with aura                              | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Motor dysfunction                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nerve compression                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Paresis                                         | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Peripheral motor neuropathy                     | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sensory disturbance                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Transient ischaemic attack                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 183 ( 22.7%)      | 57 ( 7.1%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 242 ( 30.0%)       |
| Muscle spasms                                   | 88 ( 10.9%)       | 10 ( 1.2%)       | 0                | 0                | 0                | 98 ( 12.1%)        |
| Arthralgia                                      | 44 ( 5.5%)        | 12 ( 1.5%)       | 0                | 0                | 0                | 56 ( 6.9%)         |
| Pain in extremity                               | 28 ( 3.5%)        | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 34 ( 4.2%)         |
| Back pain                                       | 40 ( 5.0%)        | 12 ( 1.5%)       | 0                | 0                | 0                | 52 ( 6.4%)         |
| Myalgia                                         | 18 ( 2.2%)        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 23 ( 2.9%)         |
| Musculoskeletal pain                            | 6 ( 0.7%)         | 9 ( 1.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 16 ( 2.0%)         |
| Musculoskeletal chest pain                      | 11 ( 1.4%)        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Neck pain                                       | 11 ( 1.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 11 ( 1.4%)         |
| Bone pain                                       | 6 ( 0.7%)         | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 10 ( 1.2%)         |
| Joint stiffness                                 | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Musculoskeletal stiffness                       | 4 ( 0.5%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Joint swelling                                  | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Osteopenia                                      | 4 ( 0.5%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Muscular weakness                               | 2 ( 0.2%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Osteoarthritis                                  | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Arthritis                                       | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Groin pain                                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Spinal pain                                     | 2 ( 0.2%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Tendonitis                                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Osteoporosis                                    | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Plantar fasciitis                               | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Exostosis                                       | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Joint range of motion decreased                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Bursitis                                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Flank pain                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Intervertebral disc degeneration                | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Limb discomfort                                 | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Muscle contracture                              | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Musculoskeletal discomfort                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pain in jaw                                     | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Synovial cyst                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Temporomandibular joint syndrome                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Intervertebral disc protrusion                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rheumatic disorder                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Axillary mass                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Coccydynia                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Exostosis of jaw                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Foot deformity                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Inguinal mass                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Joint crepitation                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lumbar spinal stenosis                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Medial tibial stress syndrome                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Muscle disorder                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Muscle fatigue                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Muscle hypertrophy                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Muscle tightness                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Muscle twitching                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Osteosclerosis                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Periarthritis                                   | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Spondylitis                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tenosynovitis stenans                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Trigger finger                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Infections and infestations                     | 130 ( 16.1%)      | 123 ( 15.2%)     | 14 ( 1.7%)       | 0                | 0                | 269 ( 33.3%)       |
| Nasopharyngitis                                 | 39 ( 4.8%)        | 8 ( 1.0%)        | 0                | 0                | 0                | 47 ( 5.8%)         |
| Upper respiratory tract infection               | 12 ( 1.5%)        | 15 ( 1.9%)       | 0                | 0                | 0                | 29 ( 3.6%)         |
| Urinary tract infection                         | 13 ( 1.6%)        | 21 ( 2.6%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 35 ( 4.3%)         |
| Sinusitis                                       | 10 ( 1.2%)        | 10 ( 1.2%)       | 0                | 0                | 0                | 20 ( 2.5%)         |
| Cystitis                                        | 7 ( 0.9%)         | 13 ( 1.6%)       | 0                | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Influenza                                       | 14 ( 1.7%)        | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 18 ( 2.2%)         |
| Paronychia                                      | 15 ( 1.9%)        | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Rhinitis                                        | 8 ( 1.0%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 10 ( 1.2%)         |
| Cellulitis                                      | 1 ( 0.1%)         | 10 ( 1.2%)       | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 16 ( 2.0%)         |
| Bronchitis                                      | 3 ( 0.4%)         | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Oral herpes                                     | 8 ( 1.0%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Pharyngitis                                     | 5 ( 0.6%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Conjunctivitis                                  | 3 ( 0.4%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Respiratory tract infection                     | 2 ( 0.2%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Localised infection                             | 2 ( 0.2%)         | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Erysipelas                                      | 1 ( 0.1%)         | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Gastroenteritis                                 | 4 ( 0.5%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Herpes zoster                                   | 2 ( 0.2%)         | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Viral infection                                 | 3 ( 0.4%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Ear infection                                   | 2 ( 0.2%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Folliculitis                                    | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Gastroenteritis viral                           | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Onychomycosis                                   | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Tonsillitis                                     | 1 ( 0.1%)         | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Vaginal infection                               | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Vulvovaginal mycotic infection                  | 1 ( 0.1%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Fungal infection                                | 4 ( 0.5%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Lower respiratory tract infection               | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Pharyngitis streptococcal                       | 2 ( 0.2%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Pneumonia                                       | 0                 | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Tooth abscess                                   | 1 ( 0.1%)         | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Diverticulitis                                  | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Herpes virus infection                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Device related infection                        | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Fungal skin infection                           | 0                 | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Furuncle                                        | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Gastrointestinal viral infection                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Gingivitis                                      | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Mastitis                                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nail infection                                  | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Tooth infection                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vulvovaginal candidiasis                        | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hordeolum                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Infection                                       | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Laryngitis                                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Subcutaneous abscess                            | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Urethritis                                      | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Wound infection                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Abdominal wall abscess                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Abscess                                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Arthritis infective                             | 0                 | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Bacterial infection                             | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cervicitis                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Clostridium difficile infection                 | 0                 | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Gastroenteritis bacterial                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Helicobacter infection                          | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Impetigo                                        | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Infected bites                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Oral fungal infection                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Post procedural infection                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pulpitis dental                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Purulence                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pyelonephritis                                  | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Staphylococcal infection                        | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Upper respiratory tract infection bacterial     | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Viral upper respiratory tract infection         | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Abdominal abscess                               | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Acariasis                                       | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Acute sinusitis                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Anal infection                                  | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Appendicitis                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Appendicitis perforated                         | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Body tinea                                      | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breast cellulitis                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Bronchopneumonia                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Candida infection                               | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Catheter site cellulitis                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Chronic tonsillitis                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastroenteritis salmonella                      | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastroenteritis staphylococcal                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastrointestinal infection                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Genital herpes                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Genitourinary tract infection                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Giardiasis                                      | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Herpes simplex                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Implant site cellulitis                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Incision site cellulitis                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Kidney infection                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Labyrinthitis                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lyme disease                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lymphangitis                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ophthalmic herpes zoster                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Otitis externa                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Otitis media                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pyelonephritis acute                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rash pustular                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Septic shock                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Soft tissue infection                           | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Staphylococcal skin infection                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tinea pedis                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Upper aerodigestive tract infection             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Vaginitis bacterial                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Viral diarrhoea                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Viral pharyngitis                               | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Wound infection staphylococcal                  | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | 204 ( 25.3%)      | 61 ( 7.6%)       | 8 ( 1.0%)        | 0                | 0                | 275 ( 34.1%)       |
| Rash                                            | 95 ( 11.8%)       | 16 ( 2.0%)       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 115 ( 14.3%)       |
| Pruritus                                        | 27 ( 3.3%)        | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 32 ( 4.0%)         |
| Dry skin                                        | 34 ( 4.2%)        | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 40 ( 5.0%)         |
| Alopecia                                        | 17 ( 2.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 19 ( 2.4%)         |
| Nail disorder                                   | 21 ( 2.6%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 24 ( 3.0%)         |
| Skin fissures                                   | 14 ( 1.7%)        | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 18 ( 2.2%)         |
| Dermatitis acneiform                            | 9 ( 1.1%)         | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Hyperhidrosis                                   | 5 ( 0.6%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Acne                                            | 14 ( 1.7%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 16 ( 2.0%)         |
| Erythema                                        | 11 ( 1.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Onychoclasia                                    | 14 ( 1.7%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 16 ( 2.0%)         |
| Skin disorder                                   | 7 ( 0.9%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Night sweats                                    | 5 ( 0.6%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Eczema                                          | 6 ( 0.7%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Ingrowing nail                                  | 4 ( 0.5%)         | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome     | 6 ( 0.7%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Dermatitis                                      | 5 ( 0.6%)         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Rash pruritic                                   | 1 ( 0.1%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Urticaria                                       | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Scar pain                                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dermatitis atopic                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Skin exfoliation                                | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Blister                                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dermatitis contact                              | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Skin discolouration                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin lesion                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Papule                                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Photosensitivity reaction                       | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Rash generalised                                | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Skin hyperpigmentation                          | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Skin ulcer                                      | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Exfoliative rash                                | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hair texture abnormal                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hyperkeratosis                                  | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Onycholysis                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Onychomadesis                                   | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Onychomalacia                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pain of skin                                    | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Petechiae                                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pruritus generalised                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rash erythematous                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Rash follicular                                 | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Rash macular                                    | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Rash maculo-papular                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rash papular                                    | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rosacea                                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin atrophy                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin irritation                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Skin necrosis                                   | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Acne cystic                                     | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Actinic keratosis                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dermal cyst                                     | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dermatitis allergic                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eczema asteatotic                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Erythema nodosum                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hair colour changes                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hair disorder                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hair growth abnormal                            | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hirsutism                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Intertrigo                                      | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lichenification                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Macule                                          | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Madarosis                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nail discolouration                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nail toxicity                                   | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Necrobiosis lipoidica diabetorum                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pigmentation disorder                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Psoriasis                                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rash papulosquamous                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sebaceous hyperplasia                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Seborrhoea                                      | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Seborrhoeic dermatitis                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Skin oedema                                     | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin plaque                                     | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin toxicity                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Solar dermatitis                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Solar lentigo                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Swelling face                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Investigations                                  | 92 ( 11.4%)       | 61 ( 7.6%)       | 22 ( 2.7%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 179 ( 22.2%)       |
| Alanine aminotransferase increased              | 30 ( 3.7%)        | 27 ( 3.3%)       | 10 ( 1.2%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 69 ( 8.6%)         |
| Aspartate aminotransferase increased            | 40 ( 5.0%)        | 18 ( 2.2%)       | 3 ( 0.4%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 63 ( 7.8%)         |
| Electrocardiogram QT prolonged                  | 27 ( 3.3%)        | 4 ( 0.5%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 33 ( 4.1%)         |
| Ejection fraction decreased                     | 18 ( 2.2%)        | 8 ( 1.0%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 29 ( 3.6%)         |
| Weight decreased                                | 18 ( 2.2%)        | 8 ( 1.0%)        | 0                | 0                | 0                | 26 ( 3.2%)         |
| Blood alkaline phosphatase increased            | 15 ( 1.9%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Blood creatinine increased                      | 6 ( 0.7%)         | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 10 ( 1.2%)         |
| Blood lactate dehydrogenase increased           | 7 ( 0.9%)         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Weight increased                                | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Gamma-glutamyltransferase increased             | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| White blood cell count decreased                | 4 ( 0.5%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Blood glucose increased                         | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Blood bilirubin increased                       | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Blood pressure increased                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Neutrophil count decreased                      | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Haemoglobin decreased                           | 4 ( 0.5%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Electrocardiogram abnormal                      | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Body temperature increased                      | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Intraocular pressure increased                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Bilirubin conjugated increased                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood chloride increased                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood cholesterol increased                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood creatine increased                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Blood creatine phosphokinase increased          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood thyroid stimulating hormone increased     | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Cardiac murmur                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Heart rate increased                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| High density lipoprotein decreased              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| International normalised ratio increased        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Lipids increased                                | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Low density lipoprotein decreased               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Protein total decreased                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vitamin D decreased                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Amylase increased                               | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Anion gap decreased                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood calcium decreased                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood iron decreased                            | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood lactate dehydrogenase decreased           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood magnesium decreased                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood phosphorus decreased                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood triglycerides increased                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood urea decreased                            | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood urea increased                            | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Carbohydrate antigen 27.29 increased            | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Electrocardiogram QT interval abnormal          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Electrocardiogram ST-T segment abnormal         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| General physical condition abnormal             | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  | Any Grade<br>n (%) |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) |                    |
| Glycosylated haemoglobin increased              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Haematocrit decreased                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Helicobacter test positive                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hepatic enzyme increased                        | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lipase increased                                | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Liver function test abnormal                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Low density lipoprotein increased               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lymphocyte count decreased                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mammogram abnormal                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Monocyte count decreased                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Neutrophil count increased                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Oestradiol increased                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Platelet count decreased                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| QRS axis abnormal                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Red blood cell count decreased                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Transaminases increased                         | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Urinary sediment present                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| White blood cells urine positive                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 115 ( 14.3%)      | 20 ( 2.5%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 140 ( 17.3%)       |
| Cough                                           | 30 ( 3.7%)        | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 0                | 37 ( 4.6%)         |
| Dyspnoea                                        | 19 ( 2.4%)        | 5 ( 0.6%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 25 ( 3.1%)         |
| Epistaxis                                       | 33 ( 4.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 34 ( 4.2%)         |
| Oropharyngeal pain                              | 13 ( 1.6%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 14 ( 1.7%)         |
| Nasal congestion                                | 7 ( 0.9%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Laryngeal pain                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nasal dryness                                   | 13 ( 1.6%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 13 ( 1.6%)         |
| Rhinorrhoea                                     | 7 ( 0.9%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Sinus congestion                                | 4 ( 0.5%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Nasal inflammation                              | 6 ( 0.7%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Nasal mucosal disorder                          | 4 ( 0.5%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Dyspnoea exertional                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rhinitis allergic                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Productive cough                                | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Pulmonary embolism                              | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Asthma                                          | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Dysphonia                                       | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Nasal discomfort                                | 4 ( 0.5%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Pneumothorax                                    | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Interstitial lung disease                       | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Paranasal sinus hypersecretion                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rhinalgia                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Upper-airway cough syndrome                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Wheezing                                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Allergic cough                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Asphyxia                                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Bronchial hyperreactivity                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Chronic obstructive pulmonary disease           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Diaphragmalgia                                  | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dry throat                                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hiccups                                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Increased upper airway secretion                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nasal disorder                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nasal ulcer                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Oropharyngeal plaque                            | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Painful respiration                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pleurisy                                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pneumonitis                                     | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pulmonary fibrosis                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rales                                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Respiratory tract congestion                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Respiratory tract haemorrhage                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sinus disorder                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sinus polyp                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sneezing                                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Metabolism and nutrition disorders              | 102 ( 12.6%)      | 34 ( 4.2%)       | 20 ( 2.5%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 159 ( 19.7%)       |
| Decreased appetite                              | 82 ( 10.2%)       | 14 ( 1.7%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 98 ( 12.1%)        |
| Dehydration                                     | 7 ( 0.9%)         | 15 ( 1.9%)       | 5 ( 0.6%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 28 ( 3.5%)         |
| Hypokalaemia                                    | 5 ( 0.6%)         | 0                | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Hyperglycaemia                                  | 11 ( 1.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 13 ( 1.6%)         |
| Hypomagnesaemia                                 | 7 ( 0.9%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 10 ( 1.2%)         |
| Hypophosphataemia                               | 1 ( 0.1%)         | 2 ( 0.2%)        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Hypertriglyceridaemia                           | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hyponatraemia                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Hypocalcaemia                                   | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Diabetes mellitus                               | 0                 | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hypercholesterolaemia                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hypoglycaemia                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hyperkalaemia                                   | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hypercalcaemia                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hypermagnesaemia                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Hypoalbuminaemia                                | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hypernatraemia                                  | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Increased appetite                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Iron deficiency                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Type 1 diabetes mellitus                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Vitamin D deficiency                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Appetite disorder                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cell death                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dyslipidaemia                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Glucose tolerance impaired                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gout                                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hyperlipidaemia                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hyperphosphataemia                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hyperuricaemia                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hypovolaemia                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Polydipsia                                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tetany                                          | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Psychiatric disorders                           | 40 ( 5.0%)        | 25 ( 3.1%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 67 ( 8.3%)         |
| Insomnia                                        | 20 ( 2.5%)        | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 26 ( 3.2%)         |
| Depression                                      | 7 ( 0.9%)         | 13 ( 1.6%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Anxiety                                         | 16 ( 2.0%)        | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Mood altered                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nervousness                                     | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Irritability                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sleep disorder                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Depressed mood                                  | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Disorientation                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Restlessness                                    | 1 ( 0.1%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Agitation                                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Libido decreased                                | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Confusional state                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Emotional distress                              | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mental disorder                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Mental status changes                           | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Seasonal affective disorder                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Stress                                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Apathy                                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Attention deficit/hyperactivity disorder        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hallucination, visual                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Impulsive behaviour                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Loss of libido                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Mood swings                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Neurosis                                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nightmare                                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Panic attack                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Suicidal ideation                               | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tic                                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Vascular disorders                              | 41 ( 5.1%)        | 21 ( 2.6%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 64 ( 7.9%)         |
| Hot flush                                       | 16 ( 2.0%)        | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 22 ( 2.7%)         |
| Hypertension                                    | 7 ( 0.9%)         | 8 ( 1.0%)        | 0                | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Lymphoedema                                     | 4 ( 0.5%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Hypotension                                     | 6 ( 0.7%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Flushing                                        | 2 ( 0.2%)         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Haematoma                                       | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Postmenopausal haemorrhage                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Phlebitis                                       | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Haemorrhage                                     | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Peripheral coldness                             | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Varicose vein                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Aortic dilatation                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Circulatory collapse                            | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Deep vein thrombosis                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hypertensive crisis                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Orthostatic hypotension                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Peripheral ischaemia                            | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Poor peripheral circulation                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Raynaud's phenomenon                            | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Thrombophlebitis                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Thrombophlebitis superficial                    | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Reproductive system and breast disorders        | 36 ( 4.5%)        | 11 ( 1.4%)       | 0                | 0                | 0                | 47 ( 5.8%)         |
| Breast pain                                     | 7 ( 0.9%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Vaginal haemorrhage                             | 8 ( 1.0%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Vulvovaginal dryness                            | 3 ( 0.4%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Vaginal discharge                               | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Pelvic pain                                     | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Menstruation irregular                          | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Menorrhagia                                     | 0                 | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Ovarian cyst                                    | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Breast oedema                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Metrorrhagia                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breast discomfort                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breast mass                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Breast tenderness                               | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Cervical dysplasia                              | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dyspareunia                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Endometrial hypertrophy                         | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Menstrual disorder                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Uterine polyp                                   | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Amenorrhoea                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breast discharge                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Breast inflammation                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dysmenorrhoea                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Genital haemorrhage                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pruritus genital                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vulval leukoplakia                              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Vulvovaginal burning sensation                  | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Vulvovaginal pain                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vulvovaginal pruritus                           | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Adnexa uteri pain                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Atrophic vulvovaginitis                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breast calcifications                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Breast cyst                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Breast disorder                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Coital bleeding                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Endometrial hyperplasia                         | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Galactorrhoea                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nipple pain                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pelvic discomfort                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Uterine cervix stenosis                         | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Uterine haemorrhage                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Injury, poisoning and procedural complications  | 33 ( 4.1%)        | 21 ( 2.6%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 58 ( 7.2%)         |
| Procedural pain                                 | 3 ( 0.4%)         | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Contusion                                       | 7 ( 0.9%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Incision site pain                              | 5 ( 0.6%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Thermal burn                                    | 2 ( 0.2%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Arthropod bite                                  | 2 ( 0.2%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Fall                                            | 0                 | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Muscle strain                                   | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Excoriation                                     | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Foot fracture                                   | 0                 | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Meniscus injury                                 | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Seroma                                          | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Laceration                                      | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Wound                                           | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Ankle fracture                                  | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Fibula fracture                                 | 0                 | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Joint injury                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ligament sprain                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Wound dehiscence                                | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Wrist fracture                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Accidental overdose                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hand fracture                                   | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nail injury                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Post procedural constipation                    | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Wound complication                              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Animal bite                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Anxiety postoperative                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Arthropod sting                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Bite                                            | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Bone contusion                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cartilage injury                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Clavicle fracture                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Fracture                                        | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Humerus fracture                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Injury                                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ligament rupture                                | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Limb injury                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lower limb fracture                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Overdose                                        | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Patella fracture                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Post procedural discharge                       | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Post procedural haemorrhage                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Postmastectomy lymphoedema syndrome             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Postoperative wound complication                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Radiation skin injury                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Radius fracture                                 | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rib fracture                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Road traffic accident                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Scar                                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Spinal compression fracture                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tendon injury                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tendon rupture                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tibia fracture                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tooth fracture                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Upper limb fracture                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cardiac disorders                               | 29 ( 3.6%)        | 7 ( 0.9%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 38 ( 4.7%)         |
| Palpitations                                    | 9 ( 1.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 10 ( 1.2%)         |
| Left ventricular dysfunction                    | 3 ( 0.4%)         | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Tachycardia                                     | 6 ( 0.7%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Sinus bradycardia                               | 4 ( 0.5%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Ventricular extrasystoles                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Angina pectoris                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tricuspid valve incompetence                    | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Bradycardia                                     | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Mitral valve incompetence                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Atrial fibrillation                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Extrasystoles                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Myocardial ischaemia                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pulmonary valve incompetence                    | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Arrhythmia                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Atrioventricular block first degree             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Bundle branch block left                        | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cardiac failure congestive                      | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cardiac flutter                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cardiomegaly                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cardiovascular disorder                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Diastolic dysfunction                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Left ventricular hypertrophy                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Mitral valve prolapse                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Myocardial infarction                           | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nodal rhythm                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pericardial effusion                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pericarditis                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pulmonary valve stenosis                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Right ventricular dysfunction                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sinus tachycardia                               | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Supraventricular extrasystoles                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ventricular arrhythmia                          | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ventricular hypokinesia                         | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood and lymphatic system disorders            | 33 ( 4.1%)        | 12 ( 1.5%)       | 6 ( 0.7%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 53 ( 6.6%)         |
| Anaemia                                         | 16 ( 2.0%)        | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 22 ( 2.7%)         |
| Neutropenia                                     | 3 ( 0.4%)         | 8 ( 1.0%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Lymphopenia                                     | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Leukopenia                                      | 6 ( 0.7%)         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Thrombocytopenia                                | 7 ( 0.9%)         | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 10 ( 1.2%)         |
| Lymphadenopathy                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Iron deficiency anaemia                         | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Leukocytosis                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eosinophilia                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Granulocytopenia                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Increased tendency to bruise                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lymph node pain                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Neutrophilia                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eye disorders                                   | 28 ( 3.5%)        | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 33 ( 4.1%)         |
| Vision blurred                                  | 5 ( 0.6%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Photopsia                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dry eye                                         | 7 ( 0.9%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Visual impairment                               | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Lacrimation increased                           | 3 ( 0.4%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Eye pain                                        | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Eye pruritus                                    | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Cataract                                        | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Uveitis                                         | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Abnormal sensation in eye                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Asthenopia                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Chorioretinopathy                               | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eye haemorrhage                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Iritis                                          | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Photophobia                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Visual acuity reduced                           | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vitreous floaters                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Age-related macular degeneration                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blepharitis                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blindness transient                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Chalazion                                       | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Conjunctival haemorrhage                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eye discharge                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eye irritation                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eye oedema                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eye swelling                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eyelid disorder                                 | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eyelid oedema                                   | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eyelids pruritus                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Foreign body sensation in eyes                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Keratitis                                       | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lacrimal gland enlargement                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Maculopathy                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ocular hyperaemia                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Panophthalmitis                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pinguecula                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Retinal pigmentation                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Renal and urinary disorders                     | 32 ( 4.0%)        | 6 ( 0.7%)        | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 45 ( 5.6%)         |
| Dysuria                                         | 17 ( 2.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 18 ( 2.2%)         |
| Pollakiuria                                     | 4 ( 0.5%)         | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Haematuria                                      | 4 ( 0.5%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Renal pain                                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Renal failure                                   | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Renal failure acute                             | 1 ( 0.1%)         | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Nephrolithiasis                                 | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Bladder pain                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Micturition urgency                             | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Bladder prolapse                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Calculus urethral                               | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Calculus urinary                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Chromaturia                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Renal colic                                     | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Renal impairment                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Stress urinary incontinence                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Urinary incontinence                            | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Urinary retention                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT)                     | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  | Any Grade<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                                     | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) |                    |
| Urinary tract disorder                                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Urine odour abnormal                                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ear and labyrinth disorders                                         | 22 ( 2.7%)        | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 27 ( 3.3%)         |
| Vertigo                                                             | 13 ( 1.6%)        | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 18 ( 2.2%)         |
| Ear pain                                                            | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Tinnitus                                                            | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Motion sickness                                                     | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ear discomfort                                                      | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Deafness bilateral                                                  | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hearing impaired                                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Inner ear inflammation                                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ototoxicity                                                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sudden hearing loss                                                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 10 ( 1.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 17 ( 2.1%)         |
| Uterine leiomyoma                                                   | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lipoma                                                              | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Basal cell carcinoma                                                | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Benign breast neoplasm                                              | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Thyroid neoplasm                                                    | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Acrochordon                                                         | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Acute myeloid leukaemia                                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)          |
| Adenoma benign                                                      | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Adrenal adenoma                                                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Benign female reproductive tract neoplasm                           | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cancer pain                                                         | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dysplastic naevus                                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Fibroadenoma of breast                                              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Fibrous histiocytoma                                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Glioblastoma                                                        | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Glioma                                                              | 0                 | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Haemangioma of liver                                                | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Malignant pleural effusion                                          | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Melanocytic naevus                                                  | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sarcoma                                                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Seborrhoeic keratosis                                               | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin papilloma                                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Squamous cell carcinoma                                             | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hepatobiliary disorders                                             | 5 ( 0.6%)         | 7 ( 0.9%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Hyperbilirubinaemia                                                 | 2 ( 0.2%)         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Cholelithiasis                                                      | 1 ( 0.1%)         | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Hepatic steatosis                                                   | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hepatic pain                                                        | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hepatotoxicity                                                      | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hypertransaminasaemia                                               | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cholecystitis                                                       | 0                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cholecystitis acute                                                 | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Drug-induced liver injury                                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hepatitis                                                           | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Liver disorder                                                      | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Immune system disorders                                             | 2 ( 0.2%)         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Seasonal allergy                                                    | 2 ( 0.2%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Drug hypersensitivity                                               | 0                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Allergy to arthropod bite                                           | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hypersensitivity                                                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Immune system disorder                                              | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
 3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
 HRc-Status: positive  
 Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
 Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Neratinib (N=807) |                  |                  |                  |                  | Any Grade<br>n (%) |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%)  | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) |                    |
| Endocrine disorders                             | 3 ( 0.4%)         | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Hypothyroidism                                  | 2 ( 0.2%)         | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Goitre                                          | 1 ( 0.1%)         | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hyperthyroidism                                 | 0                 | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hyperparathyroidism primary                     | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Surgical and medical procedures                 | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hysterosalpingo-oophorectomy                    | 0                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  | Any Grade<br>n (%) |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) |                    |
| Subjects with events                            | 321 ( 39.7%)     | 278 ( 34.4%)     | 100 ( 12.4%)     | 5 ( 0.6%)        | 0                | 704 ( 87.1%)       |
| Gastrointestinal disorders                      | 327 ( 40.5%)     | 92 ( 11.4%)      | 24 ( 3.0%)       | 0                | 0                | 443 ( 54.8%)       |
| Diarrhoea                                       | 217 ( 26.9%)     | 55 ( 6.8%)       | 13 ( 1.6%)       | 0                | 0                | 285 ( 35.3%)       |
| Nausea                                          | 155 ( 19.2%)     | 16 ( 2.0%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 173 ( 21.4%)       |
| Abdominal pain                                  | 67 ( 8.3%)       | 9 ( 1.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 77 ( 9.5%)         |
| Vomiting                                        | 44 ( 5.4%)       | 11 ( 1.4%)       | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 60 ( 7.4%)         |
| Abdominal pain upper                            | 44 ( 5.4%)       | 4 ( 0.5%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 51 ( 6.3%)         |
| Constipation                                    | 67 ( 8.3%)       | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 72 ( 8.9%)         |
| Dyspepsia                                       | 27 ( 3.3%)       | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 0                | 35 ( 4.3%)         |
| Flatulence                                      | 20 ( 2.5%)       | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 24 ( 3.0%)         |
| Abdominal distension                            | 25 ( 3.1%)       | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 30 ( 3.7%)         |
| Abdominal discomfort                            | 12 ( 1.5%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 14 ( 1.7%)         |
| Stomatitis                                      | 13 ( 1.6%)       | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 16 ( 2.0%)         |
| Dry mouth                                       | 13 ( 1.6%)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 13 ( 1.6%)         |
| Gastroesophageal reflux disease                 | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Haemorrhoids                                    | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Gastrointestinal pain                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastritis                                       | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Toothache                                       | 5 ( 0.6%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Lip swelling                                    | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mouth ulceration                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Haematochezia                                   | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Aphthous stomatitis                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Defaecation urgency                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dysphagia                                       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Gastrointestinal sounds abnormal                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Abdominal pain lower                            | 5 ( 0.6%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Oral pain                                       | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Rectal discharge                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eructation                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Oral mucosal blistering                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Abdominal tenderness                            | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Faeces soft                                     | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Swollen tongue                                  | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Frequent bowel movements                        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Dental caries                                   | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Gastric ulcer                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Colitis                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Enterocolitis                                   | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Faecal incontinence                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gastrointestinal inflammation                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gingival bleeding                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gingival oedema                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gingival pain                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hypoaesthesia oral                              | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Oral disorder                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rectal haemorrhage                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Abdominal rigidity                              | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Diarrhoea haemorrhagic                          | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Epigastric discomfort                           | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastric disorder                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gastrointestinal hypermotility                  | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Gastrointestinal toxicity                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Haemorrhoidal haemorrhage                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lip dry                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Melaena                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Oesophagitis                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pancreatitis                                    | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT)      | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                      | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Tongue ulceration                                    | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Abdominal hernia                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Abnormal faeces                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Anal fissure                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Anal haemorrhage                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Barrett's oesophagus                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Breath odour                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Chapped lips                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Duodenal ulcer                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Enterocoele                                          | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Food poisoning                                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gastric haemorrhage                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gastrointestinal disorder                            | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Glossitis                                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Haemorrhoids thrombosed                              | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Irritable bowel syndrome                             | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lip pain                                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lower gastrointestinal haemorrhage                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lumbar hernia                                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Odynophagia                                          | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Periodontal disease                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Proctalgia                                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rectal cancer                                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rectal spasm                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Saliva altered                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Salivary gland disorder                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Salivary hypersecretion                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sensitivity of teeth                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tongue blistering                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tongue oedema                                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tooth discolouration                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| General disorders and administration site conditions | 247 ( 30.6%)     | 62 ( 7.7%)       | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 316 ( 39.1%)       |
| Fatigue                                              | 120 ( 14.9%)     | 38 ( 4.7%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 163 ( 20.2%)       |
| Asthenia                                             | 60 ( 7.4%)       | 7 ( 0.9%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 68 ( 8.4%)         |
| Pyrexia                                              | 31 ( 3.8%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 35 ( 4.3%)         |
| Influenza like illness                               | 25 ( 3.1%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 27 ( 3.3%)         |
| Pain                                                 | 18 ( 2.2%)       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Mucosal inflammation                                 | 5 ( 0.6%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Oedema peripheral                                    | 17 ( 2.1%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Malaise                                              | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Chills                                               | 11 ( 1.4%)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 11 ( 1.4%)         |
| Local swelling                                       | 11 ( 1.4%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Chest discomfort                                     | 9 ( 1.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Non-cardiac chest pain                               | 10 ( 1.2%)       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 13 ( 1.6%)         |
| Axillary pain                                        | 11 ( 1.4%)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 11 ( 1.4%)         |
| Oedema                                               | 6 ( 0.7%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Inflammation                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Chest pain                                           | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Discomfort                                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| General physical health deterioration                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Thirst                                               | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Feeling cold                                         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mass                                                 | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Mucosal dryness                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Catheter site pain                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cyst                                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Facial pain                                          | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Feeling abnormal                                     | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Feeling hot                                          | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Suprapubic pain                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Device breakage                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Feeling jittery                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Feeling of body temperature change              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Gait disturbance                                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Generalised oedema                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Impaired healing                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Implant site pain                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Localised oedema                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sluggishness                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Swelling                                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Temperature intolerance                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ulcer                                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Xerosis                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nervous system disorders                        | 191 ( 23.6%)     | 44 ( 5.4%)       | 13 ( 1.6%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 249 ( 30.8%)       |
| Headache                                        | 122 ( 15.1%)     | 31 ( 3.8%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 157 ( 19.4%)       |
| Dizziness                                       | 62 ( 7.7%)       | 7 ( 0.9%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 70 ( 8.7%)         |
| Dysgeusia                                       | 15 ( 1.9%)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Neuropathy peripheral                           | 8 ( 1.0%)        | 2 ( 0.2%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Hypoaesthesia                                   | 12 ( 1.5%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 13 ( 1.6%)         |
| Somnolence                                      | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Lethargy                                        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Syncope                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Migraine                                        | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Peripheral sensory neuropathy                   | 7 ( 0.9%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Paraesthesia                                    | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Sinus headache                                  | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Memory impairment                               | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Tremor                                          | 2 ( 0.2%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Amnesia                                         | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Burning sensation                               | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Cognitive disorder                              | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Disturbance in attention                        | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Myotonia                                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Presyncope                                      | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Movement disorder                               | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ageusia                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ataxia                                          | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Balance disorder                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dyskinesia                                      | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Loss of consciousness                           | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Neuralgia                                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Neurotoxicity                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Post-traumatic headache                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Psychomotor hyperactivity                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Restless legs syndrome                          | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Sciatica                                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Anosmia                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Brachial plexopathy                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Carotid artery stenosis                         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cerebellar syndrome                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cerebral haemorrhage                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cerebral infarction                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cerebrovascular accident                        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cervicobrachial syndrome                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dizziness postural                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Facial neuralgia                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Head titubation                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hyperaesthesia                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Hypogeusia                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hypokinesia                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Intercostal neuralgia                           | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Migraine with aura                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Motor dysfunction                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nerve compression                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Paresis                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Peripheral motor neuropathy                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sensory disturbance                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Transient ischaemic attack                      | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 197 ( 24.4%)     | 85 ( 10.5%)      | 14 ( 1.7%)       | 0                | 0                | 296 ( 36.6%)       |
| Muscle spasms                                   | 26 ( 3.2%)       | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 28 ( 3.5%)         |
| Arthralgia                                      | 71 ( 8.8%)       | 33 ( 4.1%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 108 ( 13.4%)       |
| Pain in extremity                               | 41 ( 5.1%)       | 15 ( 1.9%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 58 ( 7.2%)         |
| Back pain                                       | 48 ( 5.9%)       | 21 ( 2.6%)       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 72 ( 8.9%)         |
| Myalgia                                         | 24 ( 3.0%)       | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 29 ( 3.6%)         |
| Musculoskeletal pain                            | 24 ( 3.0%)       | 5 ( 0.6%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 30 ( 3.7%)         |
| Musculoskeletal chest pain                      | 19 ( 2.4%)       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 23 ( 2.8%)         |
| Neck pain                                       | 12 ( 1.5%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 14 ( 1.7%)         |
| Bone pain                                       | 9 ( 1.1%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Joint stiffness                                 | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Musculoskeletal stiffness                       | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Joint swelling                                  | 5 ( 0.6%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Osteopenia                                      | 5 ( 0.6%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Muscular weakness                               | 3 ( 0.4%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Osteoarthritis                                  | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Arthritis                                       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Groin pain                                      | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Spinal pain                                     | 0                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Tendonitis                                      | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Osteoporosis                                    | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Plantar fasciitis                               | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Exostosis                                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Joint range of motion decreased                 | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Bursitis                                        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Flank pain                                      | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Intervertebral disc degeneration                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Limb discomfort                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Muscle contracture                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Musculoskeletal discomfort                      | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Pain in jaw                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Synovial cyst                                   | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Temporomandibular joint syndrome                | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Intervertebral disc protrusion                  | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Rheumatic disorder                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Axillary mass                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Coccydynia                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Exostosis of jaw                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Foot deformity                                  | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Inguinal mass                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Joint crepitation                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lumbar spinal stenosis                          | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Medial tibial stress syndrome                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Muscle disorder                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Muscle fatigue                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Muscle hypertrophy                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Muscle tightness                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Muscle twitching                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Osteosclerosis                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Periarthritis                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Spondylitis                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tenosynovitis stenans                           | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Trigger finger                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Infections and infestations                     | 103 ( 12.7%)     | 100 ( 12.4%)     | 13 ( 1.6%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 218 ( 27.0%)       |
| Nasopharyngitis                                 | 47 ( 5.8%)       | 9 ( 1.1%)        | 0                | 0                | 0                | 57 ( 7.1%)         |
| Upper respiratory tract infection               | 15 ( 1.9%)       | 12 ( 1.5%)       | 0                | 0                | 0                | 27 ( 3.3%)         |
| Urinary tract infection                         | 8 ( 1.0%)        | 9 ( 1.1%)        | 0                | 0                | 0                | 17 ( 2.1%)         |
| Sinusitis                                       | 11 ( 1.4%)       | 9 ( 1.1%)        | 0                | 0                | 0                | 20 ( 2.5%)         |
| Cystitis                                        | 3 ( 0.4%)        | 9 ( 1.1%)        | 0                | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Influenza                                       | 12 ( 1.5%)       | 6 ( 0.7%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 19 ( 2.4%)         |
| Paronychia                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rhinitis                                        | 5 ( 0.6%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Cellulitis                                      | 2 ( 0.2%)        | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Bronchitis                                      | 4 ( 0.5%)        | 7 ( 0.9%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Oral herpes                                     | 5 ( 0.6%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Pharyngitis                                     | 3 ( 0.4%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Conjunctivitis                                  | 5 ( 0.6%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Respiratory tract infection                     | 1 ( 0.1%)        | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Localised infection                             | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Erysipelas                                      | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Gastroenteritis                                 | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Herpes zoster                                   | 3 ( 0.4%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Viral infection                                 | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Ear infection                                   | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Folliculitis                                    | 2 ( 0.2%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Gastroenteritis viral                           | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Onychomycosis                                   | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Tonsillitis                                     | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Vaginal infection                               | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Vulvovaginal mycotic infection                  | 2 ( 0.2%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Fungal infection                                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lower respiratory tract infection               | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Pharyngitis streptococcal                       | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pneumonia                                       | 0                | 1 ( 0.1%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Tooth abscess                                   | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Diverticulitis                                  | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Herpes virus infection                          | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Device related infection                        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Fungal skin infection                           | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Furuncle                                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gastrointestinal viral infection                | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Gingivitis                                      | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mastitis                                        | 0                | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Nail infection                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tooth infection                                 | 0                | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Vulvovaginal candidiasis                        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hordeolum                                       | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Infection                                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Laryngitis                                      | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Subcutaneous abscess                            | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Urethritis                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Wound infection                                 | 0                | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Abdominal wall abscess                          | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Abscess                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Arthritis infective                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Bacterial infection                             | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cervicitis                                      | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Clostridium difficile infection                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Gastroenteritis bacterial                       | 0                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Helicobacter infection                          | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Impetigo                                        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Infected bites                                  | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Oral fungal infection                           | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Post procedural infection                       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Pulpitis dental                                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Purulence                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pyelonephritis                                  | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Staphylococcal infection                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Upper respiratory tract infection bacterial     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Viral upper respiratory tract infection         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Abdominal abscess                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Acariasis                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Acute sinusitis                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Anal infection                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Appendicitis                                    | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Appendicitis perforated                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Body tinea                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Breast cellulitis                               | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Bronchopneumonia                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Candida infection                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Catheter site cellulitis                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Chronic tonsillitis                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gastroenteritis salmonella                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gastroenteritis staphylococcal                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gastrointestinal infection                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Genital herpes                                  | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Genitourinary tract infection                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Giardiasis                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Herpes simplex                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Implant site cellulitis                         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Incision site cellulitis                        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Kidney infection                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Labyrinthitis                                   | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lyme disease                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lymphangitis                                    | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ophthalmic herpes zoster                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Otitis externa                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Otitis media                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pyelonephritis acute                            | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rash pustular                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Septic shock                                    | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Soft tissue infection                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Staphylococcal skin infection                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tinea pedis                                     | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Upper aerodigestive tract infection             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vaginitis bacterial                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Viral diarrhoea                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Viral pharyngitis                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Wound infection staphylococcal                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | 150 ( 18.6%)     | 21 ( 2.6%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 174 ( 21.5%)       |
| Rash                                            | 46 ( 5.7%)       | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 0                | 53 ( 6.6%)         |
| Pruritus                                        | 22 ( 2.7%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 24 ( 3.0%)         |
| Dry skin                                        | 19 ( 2.4%)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 19 ( 2.4%)         |
| Alopecia                                        | 19 ( 2.4%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 20 ( 2.5%)         |
| Nail disorder                                   | 10 ( 1.2%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Skin fissures                                   | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Dermatitis acneiform                            | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive  
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Hyperhidrosis                                   | 11 ( 1.4%)       | 2 ( 0.2%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Acne                                            | 9 ( 1.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Erythema                                        | 7 ( 0.9%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Onychoclasia                                    | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Skin disorder                                   | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Night sweats                                    | 6 ( 0.7%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Eczema                                          | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Ingrowing nail                                  | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dermatitis                                      | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Rash pruritic                                   | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Urticaria                                       | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Scar pain                                       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Dermatitis atopic                               | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin exfoliation                                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Blister                                         | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dermatitis contact                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin discolouration                             | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Skin lesion                                     | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Papule                                          | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Photosensitivity reaction                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rash generalised                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Skin hyperpigmentation                          | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin ulcer                                      | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Exfoliative rash                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hair texture abnormal                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hyperkeratosis                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Onycholysis                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Onychomadesis                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Onychomalacia                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pain of skin                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Petechiae                                       | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pruritus generalised                            | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Rash erythematous                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rash follicular                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rash macular                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rash maculo-papular                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rash papular                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rosacea                                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin atrophy                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin irritation                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin necrosis                                   | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Acne cystic                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Actinic keratosis                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dermal cyst                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dermatitis allergic                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eczema asteatotic                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Erythema nodosum                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hair colour changes                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hair disorder                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hair growth abnormal                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hirsutism                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Intertrigo                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lichenification                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Macule                                          | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Madarosis                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nail discolouration                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nail toxicity                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Necrobiosis lipoidica diabetorum                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pigmentation disorder                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Psoriasis                                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Rash papulosquamous                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sebaceous hyperplasia                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Seborrhoea                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Seborrhoeic dermatitis                          | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Skin oedema                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Skin plaque                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Skin toxicity                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Solar dermatitis                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Solar lentigo                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Swelling face                                   | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Investigations                                  | 123 ( 15.2%)     | 27 ( 3.3%)       | 11 ( 1.4%)       | 0                | 0                | 161 ( 19.9%)       |
| Alanine aminotransferase increased              | 16 ( 2.0%)       | 7 ( 0.9%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 25 ( 3.1%)         |
| Aspartate aminotransferase increased            | 18 ( 2.2%)       | 2 ( 0.2%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 22 ( 2.7%)         |
| Electrocardiogram QT prolonged                  | 43 ( 5.3%)       | 7 ( 0.9%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 53 ( 6.6%)         |
| Ejection fraction decreased                     | 24 ( 3.0%)       | 7 ( 0.9%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 33 ( 4.1%)         |
| Weight decreased                                | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Blood alkaline phosphatase increased            | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Blood creatinine increased                      | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Blood lactate dehydrogenase increased           | 9 ( 1.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Weight increased                                | 9 ( 1.1%)        | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 13 ( 1.6%)         |
| Gamma-glutamyltransferase increased             | 0                | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| White blood cell count decreased                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood glucose increased                         | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Blood bilirubin increased                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood pressure increased                        | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Neutrophil count decreased                      | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Haemoglobin decreased                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Electrocardiogram abnormal                      | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Body temperature increased                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Intraocular pressure increased                  | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Bilirubin conjugated increased                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood chloride increased                        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Blood cholesterol increased                     | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Blood creatine increased                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood creatine phosphokinase increased          | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood thyroid stimulating hormone increased     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cardiac murmur                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Heart rate increased                            | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| High density lipoprotein decreased              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| International normalised ratio increased        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lipids increased                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Low density lipoprotein decreased               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Protein total decreased                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vitamin D decreased                             | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Amylase increased                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Anion gap decreased                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood calcium decreased                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood iron decreased                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood lactate dehydrogenase decreased           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood magnesium decreased                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood phosphorus decreased                      | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood triglycerides increased                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood urea decreased                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blood urea increased                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Carbohydrate antigen 27.29 increased            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Electrocardiogram QT interval abnormal          | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Electrocardiogram ST-T segment abnormal         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| General physical condition abnormal             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Glycosylated haemoglobin increased              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Haematocrit decreased                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Helicobacter test positive                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hepatic enzyme increased                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lipase increased                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Liver function test abnormal                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Low density lipoprotein increased               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lymphocyte count decreased                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Mammogram abnormal                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Monocyte count decreased                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Neutrophil count increased                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Oestradiol increased                            | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Platelet count decreased                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| QRS axis abnormal                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Red blood cell count decreased                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Transaminases increased                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Urinary sediment present                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| White blood cells urine positive                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 99 ( 12.3%)      | 23 ( 2.8%)       | 7 ( 0.9%)        | 0                | 0                | 129 ( 16.0%)       |
| Cough                                           | 42 ( 5.2%)       | 7 ( 0.9%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 51 ( 6.3%)         |
| Dyspnoea                                        | 25 ( 3.1%)       | 6 ( 0.7%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 32 ( 4.0%)         |
| Epistaxis                                       | 11 ( 1.4%)       | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Oropharyngeal pain                              | 16 ( 2.0%)       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 19 ( 2.4%)         |
| Nasal congestion                                | 7 ( 0.9%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Laryngeal pain                                  | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Nasal dryness                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rhinorrhoea                                     | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Sinus congestion                                | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Nasal inflammation                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nasal mucosal disorder                          | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dyspnoea exertional                             | 6 ( 0.7%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Rhinitis allergic                               | 3 ( 0.4%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Productive cough                                | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Pulmonary embolism                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Asthma                                          | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Dysphonia                                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Nasal discomfort                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pneumothorax                                    | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Interstitial lung disease                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Paranasal sinus hypersecretion                  | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Rhinalgia                                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Upper-airway cough syndrome                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Wheezing                                        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Allergic cough                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Asphyxia                                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Bronchial hyperreactivity                       | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Chronic obstructive pulmonary disease           | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Diaphragmalgia                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dry throat                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hiccups                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Increased upper airway secretion                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nasal disorder                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nasal ulcer                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Oropharyngeal plaque                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Painful respiration                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pleurisy                                        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pneumonitis                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pulmonary fibrosis                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rales                                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Respiratory tract congestion                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Respiratory tract haemorrhage                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sinus disorder                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sinus polyp                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sneezing                                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Metabolism and nutrition disorders              | 60 ( 7.4%)       | 8 ( 1.0%)        | 11 ( 1.4%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 81 ( 10.0%)        |
| Decreased appetite                              | 17 ( 2.1%)       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 20 ( 2.5%)         |
| Dehydration                                     | 0                | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hypokalaemia                                    | 8 ( 1.0%)        | 0                | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 11 ( 1.4%)         |
| Hyperglycaemia                                  | 5 ( 0.6%)        | 2 ( 0.2%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Hypomagnesaemia                                 | 12 ( 1.5%)       | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 13 ( 1.6%)         |
| Hypophosphataemia                               | 3 ( 0.4%)        | 0                | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Hypertriglyceridaemia                           | 6 ( 0.7%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Hyponatraemia                                   | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hypocalcaemia                                   | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Diabetes mellitus                               | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Hypercholesterolaemia                           | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Hypoglycaemia                                   | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Hyperkalaemia                                   | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hypercalcaemia                                  | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hypermagnesaemia                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hypoalbuminaemia                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hypernatraemia                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Increased appetite                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Iron deficiency                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Type 1 diabetes mellitus                        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Vitamin D deficiency                            | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Appetite disorder                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cell death                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dyslipidaemia                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Glucose tolerance impaired                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Gout                                            | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hyperlipidaemia                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hyperphosphataemia                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hyperuricaemia                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hypovolaemia                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Polydipsia                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tetany                                          | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Psychiatric disorders                           | 86 ( 10.6%)      | 26 ( 3.2%)       | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 117 ( 14.5%)       |
| Insomnia                                        | 36 ( 4.5%)       | 6 ( 0.7%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 44 ( 5.4%)         |
| Depression                                      | 22 ( 2.7%)       | 7 ( 0.9%)        | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 33 ( 4.1%)         |
| Anxiety                                         | 14 ( 1.7%)       | 6 ( 0.7%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Mood altered                                    | 3 ( 0.4%)        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Nervousness                                     | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Irritability                                    | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sleep disorder                                  | 4 ( 0.5%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Depressed mood                                  | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Disorientation                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Restlessness                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Agitation                                       | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Libido decreased                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Confusional state                               | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Emotional distress                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mental disorder                                 | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Mental status changes                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Seasonal affective disorder                     | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Stress                                          | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Apathy                                          | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Attention deficit/hyperactivity disorder        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hallucination, visual                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Impulsive behaviour                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Loss of libido                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mood swings                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Neurosis                                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nightmare                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Panic attack                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Suicidal ideation                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tic                                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vascular disorders                              | 77 ( 9.5%)       | 32 ( 4.0%)       | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 114 ( 14.1%)       |
| Hot flush                                       | 48 ( 5.9%)       | 15 ( 1.9%)       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 64 ( 7.9%)         |
| Hypertension                                    | 8 ( 1.0%)        | 5 ( 0.6%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 16 ( 2.0%)         |
| Lymphoedema                                     | 17 ( 2.1%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Hypotension                                     | 7 ( 0.9%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Flushing                                        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Haematoma                                       | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Postmenopausal haemorrhage                      | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Phlebitis                                       | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Haemorrhage                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Peripheral coldness                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Varicose vein                                   | 0                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Aortic dilatation                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Circulatory collapse                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Deep vein thrombosis                            | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hypertensive crisis                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Orthostatic hypotension                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Peripheral ischaemia                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Poor peripheral circulation                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Raynaud's phenomenon                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Thrombophlebitis                                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Thrombophlebitis superficial                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Reproductive system and breast disorders        | 59 ( 7.3%)       | 12 ( 1.5%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 75 ( 9.3%)         |
| Breast pain                                     | 12 ( 1.5%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Vaginal haemorrhage                             | 5 ( 0.6%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Vulvovaginal dryness                            | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Vaginal discharge                               | 4 ( 0.5%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Pelvic pain                                     | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Menstruation irregular                          | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Menorrhagia                                     | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Ovarian cyst                                    | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Breast oedema                                   | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Metrorrhagia                                    | 2 ( 0.2%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Breast discomfort                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breast mass                                     | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Breast tenderness                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cervical dysplasia                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dyspareunia                                     | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Endometrial hypertrophy                         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Menstrual disorder                              | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Uterine polyp                                   | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Amenorrhoea                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breast discharge                                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Breast inflammation                             | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Dysmenorrhoea                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Genital haemorrhage                             | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pruritus genital                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vulval leukoplakia                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Vulvovaginal burning sensation                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Vulvovaginal pain                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vulvovaginal pruritus                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Adnexa uteri pain                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Atrophic vulvovaginitis                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Breast calcifications                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breast cyst                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Breast disorder                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Coital bleeding                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Endometrial hyperplasia                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Galactorrhoea                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nipple pain                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pelvic discomfort                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Uterine cervix stenosis                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Uterine haemorrhage                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Injury, poisoning and procedural complications  | 33 ( 4.1%)       | 21 ( 2.6%)       | 10 ( 1.2%)       | 0                | 0                | 65 ( 8.0%)         |
| Procedural pain                                 | 6 ( 0.7%)        | 8 ( 1.0%)        | 0                | 0                | 0                | 15 ( 1.9%)         |
| Contusion                                       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Incision site pain                              | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Thermal burn                                    | 0                | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Arthropod bite                                  | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Fall                                            | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Muscle strain                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Excoriation                                     | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Foot fracture                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Meniscus injury                                 | 2 ( 0.2%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Seroma                                          | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Laceration                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Wound                                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ankle fracture                                  | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Fibula fracture                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Joint injury                                    | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Ligament sprain                                 | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Wound dehiscence                                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Wrist fracture                                  | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Accidental overdose                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hand fracture                                   | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Nail injury                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Post procedural constipation                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Wound complication                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Animal bite                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Anxiety postoperative                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Arthropod sting                                 | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Bite                                            | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Bone contusion                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cartilage injury                                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Clavicle fracture                               | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Fracture                                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Humerus fracture                                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Injury                                          | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ligament rupture                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Limb injury                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Lower limb fracture                             | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Overdose                                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Patella fracture                                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Post procedural discharge                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Post procedural haemorrhage                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Postmastectomy lymphoedema syndrome             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Postoperative wound complication                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Radiation skin injury                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Radius fracture                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Rib fracture                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Road traffic accident                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Scar                                            | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Spinal compression fracture                     | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tendon injury                                   | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tendon rupture                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Tibia fracture                                  | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Tooth fracture                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Upper limb fracture                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cardiac disorders                               | 47 ( 5.8%)       | 9 ( 1.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 57 ( 7.1%)         |
| Palpitations                                    | 20 ( 2.5%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 22 ( 2.7%)         |
| Left ventricular dysfunction                    | 10 ( 1.2%)       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Tachycardia                                     | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sinus bradycardia                               | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Ventricular extrasystoles                       | 2 ( 0.2%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Angina pectoris                                 | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Tricuspid valve incompetence                    | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Bradycardia                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mitral valve incompetence                       | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Atrial fibrillation                             | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Extrasystoles                                   | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Myocardial ischaemia                            | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Pulmonary valve incompetence                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Arrhythmia                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Atrioventricular block first degree             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Bundle branch block left                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cardiac failure congestive                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cardiac flutter                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cardiomegaly                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cardiovascular disorder                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Diastolic dysfunction                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Left ventricular hypertrophy                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Mitral valve prolapse                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Myocardial infarction                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nodal rhythm                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Pericardial effusion                            | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pericarditis                                    | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pulmonary valve stenosis                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Right ventricular dysfunction                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Sinus tachycardia                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Supraventricular extrasystoles                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ventricular arrhythmia                          | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ventricular hypokinesia                         | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blood and lymphatic system disorders            | 24 ( 3.0%)       | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 28 ( 3.5%)         |
| Anaemia                                         | 6 ( 0.7%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Neutropenia                                     | 5 ( 0.6%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 6 ( 0.7%)          |
| Lymphopenia                                     | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Leukopenia                                      | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Thrombocytopenia                                | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Lymphadenopathy                                 | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Iron deficiency anaemia                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Leukocytosis                                    | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Eosinophilia                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Granulocytopenia                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Increased tendency to bruise                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lymph node pain                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive  
Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Neutrophilia                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eye disorders                                   | 33 ( 4.1%)       | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 39 ( 4.8%)         |
| Vision blurred                                  | 10 ( 1.2%)       | 0                | 0                | 0                | 0                | 11 ( 1.4%)         |
| Photopsia                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dry eye                                         | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Visual impairment                               | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Lacrimation increased                           | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Eye pain                                        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Eye pruritus                                    | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Cataract                                        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Uveitis                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Abnormal sensation in eye                       | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Asthenopia                                      | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Chorioretinopathy                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eye haemorrhage                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Iritis                                          | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Photophobia                                     | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Visual acuity reduced                           | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Vitreous floaters                               | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Age-related macular degeneration                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Blepharitis                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Blindness transient                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Chalazion                                       | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Conjunctival haemorrhage                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eye discharge                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eye irritation                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eye oedema                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eye swelling                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eyelid disorder                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Eyelid oedema                                   | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Eyelids pruritus                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Foreign body sensation in eyes                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Keratitis                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Lacrimal gland enlargement                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Maculopathy                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Ocular hyperaemia                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Panophthalmitis                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Pinguecula                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Retinal pigmentation                            | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Renal and urinary disorders                     | 17 ( 2.1%)       | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 21 ( 2.6%)         |
| Dysuria                                         | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Pollakiuria                                     | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Haematuria                                      | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Renal pain                                      | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Renal failure                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Renal failure acute                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Nephrolithiasis                                 | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Bladder pain                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Micturition urgency                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Bladder prolapse                                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Calculus urethral                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Calculus urinary                                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Chromaturia                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Renal colic                                     | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Renal impairment                                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Stress urinary incontinence                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Urinary incontinence                            | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Urinary retention                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT)                     | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  |                    |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                                     | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) | Any Grade<br>n (%) |
| Urinary tract disorder                                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Urine odour abnormal                                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ear and labyrinth disorders                                         | 28 ( 3.5%)       | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 34 ( 4.2%)         |
| Vertigo                                                             | 17 ( 2.1%)       | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 22 ( 2.7%)         |
| Ear pain                                                            | 5 ( 0.6%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Tinnitus                                                            | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Motion sickness                                                     | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Ear discomfort                                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Deafness bilateral                                                  | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hearing impaired                                                    | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Inner ear inflammation                                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Ototoxicity                                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sudden hearing loss                                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 9 ( 1.1%)        | 3 ( 0.4%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 14 ( 1.7%)         |
| Uterine leiomyoma                                                   | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 4 ( 0.5%)          |
| Lipoma                                                              | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Basal cell carcinoma                                                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Benign breast neoplasm                                              | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Thyroid neoplasm                                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Acrochordon                                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Acute myeloid leukaemia                                             | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Adenoma benign                                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Adrenal adenoma                                                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Benign female reproductive tract neoplasm                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cancer pain                                                         | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Dysplastic naevus                                                   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Fibroadenoma of breast                                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Fibrous histiocytoma                                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Glioblastoma                                                        | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Glioma                                                              | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Haemangioma of liver                                                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Malignant pleural effusion                                          | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Melanocytic naevus                                                  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Sarcoma                                                             | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Seborrhoeic keratosis                                               | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Skin papilloma                                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Squamous cell carcinoma                                             | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hepatobiliary disorders                                             | 5 ( 0.6%)        | 3 ( 0.4%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 9 ( 1.1%)          |
| Hyperbilirubinaemia                                                 | 1 ( 0.1%)        | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Cholelithiasis                                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hepatic steatosis                                                   | 2 ( 0.2%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 3 ( 0.4%)          |
| Hepatic pain                                                        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hepatotoxicity                                                      | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hypertransaminasaemia                                               | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Cholecystitis                                                       | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Cholecystitis acute                                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Drug-induced liver injury                                           | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hepatitis                                                           | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Liver disorder                                                      | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Immune system disorders                                             | 8 ( 1.0%)        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 12 ( 1.5%)         |
| Seasonal allergy                                                    | 5 ( 0.6%)        | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 7 ( 0.9%)          |
| Drug hypersensitivity                                               | 0                | 2 ( 0.2%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Allergy to arthropod bite                                           | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hypersensitivity                                                    | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Immune system disorder                                              | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
 3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
 HRc-Status: positive  
 Summary of Adverse Events by SOC, PT and Maximum CTCAE Grade  
 Safety Population

Version: Final

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT) | Placebo (N=808)  |                  |                  |                  |                  | Any Grade<br>n (%) |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                                 | Grade 1<br>n (%) | Grade 2<br>n (%) | Grade 3<br>n (%) | Grade 4<br>n (%) | Grade 5<br>n (%) |                    |
| Endocrine disorders                             | 4 ( 0.5%)        | 4 ( 0.5%)        | 0                | 0                | 0                | 8 ( 1.0%)          |
| Hypothyroidism                                  | 2 ( 0.2%)        | 3 ( 0.4%)        | 0                | 0                | 0                | 5 ( 0.6%)          |
| Goitre                                          | 1 ( 0.1%)        | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 2 ( 0.2%)          |
| Hyperthyroidism                                 | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                  |
| Hyperparathyroidism primary                     | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Surgical and medical procedures                 | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |
| Hysterosalpingo-oophorectomy                    | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)        | 0                | 0                | 1 ( 0.1%)          |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0; Grade is based on CTCAE 3.0.

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

## Anhang 4-I: Weitere Subgruppenanalysen

## Primärer Datenschnitt 07.07.2014

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Disease-free survival including Ductal Carcinoma In Situ (DFS-DCIS) - Subgroup analysis  
Primary Analysis Population

Version: Final

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=816) |                |          | Placebo (N=815) |                |          | Unstratified Analysis |                     | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <=3 positive nodes                          | 20/ 580 ( 3.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 36/ 582 ( 6.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.34, 1.01)    | 0.0563              | 0.1373                     |
| >=4 positive nodes                          | 9/ 236 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 32/ 233 ( 13.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.29 ( 0.13, 0.59)    | 0.0005              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.3474                     |
| 0 positive nodes                            | 2/ 187 ( 1.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 188 ( 2.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.46 ( 0.07, 2.15)    | 0.3454              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 18/ 393 ( 4.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/ 394 ( 7.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.32, 1.05)    | 0.0732              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 9/ 236 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 32/ 233 ( 13.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.29 ( 0.13, 0.59)    | 0.0005              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.2983                     |
| sequential with chemotherapy                | 7/ 310 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/ 307 ( 7.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.31 ( 0.12, 0.69)    | 0.0043              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 22/ 506 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 45/ 508 ( 8.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.53 ( 0.31, 0.87)    | 0.0120              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.0509                     |
| <65 years                                   | 25/ 729 ( 3.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 65/ 722 ( 9.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.40 ( 0.25, 0.62)    | <.0001              |                            |
| >=65 years                                  | 4/ 87 ( 4.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 93 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.81 ( 0.40, 9.18)    | 0.4314              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.5162                     |
| North America                               | 10/ 303 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 16/ 275 ( 5.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.27, 1.33)    | 0.2161              |                            |
| Europe                                      | 12/ 389 ( 3.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 39/ 403 ( 9.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.34 ( 0.17, 0.64)    | 0.0007              |                            |
| Rest of the World                           | 7/ 124 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 137 ( 9.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.22, 1.41)    | 0.2330              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.7200                     |
| premenopausal                               | 16/ 425 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 39/ 417 ( 9.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.23, 0.73)    | 0.0023              |                            |
| postmenopausal                              | 13/ 391 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 29/ 398 ( 7.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.50 ( 0.25, 0.94)    | 0.0339              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.8884                     |
| I                                           | 1/ 94 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 100 ( 0.0)   | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| II                                          | 10/ 347 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/ 328 ( 5.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.52 ( 0.23, 1.09)    | 0.0882              |                            |
| III                                         | 10/ 240 ( 4.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/ 233 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.41 ( 0.19, 0.83)    | 0.0137              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.4884                     |
| yes                                         | 14/ 190 ( 7.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 32/ 217 ( 14.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.53 ( 0.28, 0.98)    | 0.0466              |                            |
| no                                          | 15/ 626 ( 2.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 36/ 598 ( 6.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.22, 0.75)    | 0.0037              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.8402                     |
| <1 year                                     | 26/ 670 ( 3.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 60/ 664 ( 9.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.45 ( 0.28, 0.71)    | 0.0005              |                            |
| >=1 year                                    | 3/ 146 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 151 ( 5.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.43 ( 0.09, 1.47)    | 0.1939              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.0630                     |
| yes                                         | 22/ 648 ( 3.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 63/ 671 ( 9.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.38 ( 0.23, 0.61)    | <.0001              |                            |
| no                                          | 7/ 168 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 144 ( 3.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.28 ( 0.41, 4.31)    | 0.6760              |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6956                     |
| T1                                          | 6/ 265 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/ 269 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.72 ( 0.24, 2.00)    | 0.5358              |                            |
| T2                                          | 10/ 336 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/ 311 ( 7.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.41 ( 0.19, 0.83)    | 0.0141              |                            |
| T3 and above                                | 5/ 75 ( 6.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/ 74 ( 12.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.17, 1.62)    | 0.2921              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9999                     |
| Anthracycline only                          | 0/ 84 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 78 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 24/ 534 ( 4.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 55/ 543 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) |          | 0.46 ( 0.28, 0.73)    | 0.0011              |                            |
| Taxane only                                 | 5/ 197 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/ 192 ( 5.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.49 ( 0.15, 1.35)    | 0.1768              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.  
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.  
2-sided log-rank test was used.  
p-Value for interaction from stratified Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.  
Stratification factors: Prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (<=3 or >= 4).

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Time to subsequent Anti-cancer Therapy - Subgroup analysis

Primary Analysis Population

Version: Final

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=816) |                |          | Placebo (N=815) |                |          | Unstratified Analysis |                     | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <=3 positive nodes                          | 17/ 580 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 27/ 582 ( 4.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.35, 1.20)    | 0.1796              | 0.2712                     |
| >=4 positive nodes                          | 10/ 236 ( 4.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 26/ 233 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.39 ( 0.18, 0.79)    | 0.0092              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.5247                     |
| 0 positive nodes                            | 1/ 187 ( 0.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 188 ( 1.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.37 ( 0.02, 2.92)    | 0.3755              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 16/ 393 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/ 394 ( 6.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.36, 1.27)    | 0.2323              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 10/ 236 ( 4.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 26/ 233 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.39 ( 0.18, 0.79)    | 0.0092              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.2338                     |
| sequential with chemotherapy                | 6/ 310 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 18/ 307 ( 5.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.33 ( 0.12, 0.78)    | 0.0122              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 21/ 506 ( 4.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 35/ 508 ( 6.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.63 ( 0.36, 1.08)    | 0.0964              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.0184                     |
| <65 years                                   | 22/ 729 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 51/ 722 ( 7.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.26, 0.72)    | 0.0009              |                            |
| >=65 years                                  | 5/ 87 ( 5.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 93 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.08 ( 0.66, 21.53)   | 0.1561              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.2793                     |
| North America                               | 12/ 303 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 275 ( 4.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.89 ( 0.40, 1.96)    | 0.7651              |                            |
| Europe                                      | 12/ 389 ( 3.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/ 403 ( 7.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.21, 0.79)    | 0.0077              |                            |
| Rest of the World                           | 3/ 124 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/ 137 ( 6.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.35 ( 0.08, 1.19)    | 0.1039              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.1758                     |
| premenopausal                               | 14/ 425 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 35/ 417 ( 8.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.40 ( 0.21, 0.73)    | 0.0029              |                            |
| postmenopausal                              | 13/ 391 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/ 398 ( 4.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.37, 1.58)    | 0.4956              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9809                     |
| I                                           | 0/ 94 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 100 ( 0.0)   | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| II                                          | 8/ 347 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 328 ( 4.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.24, 1.45)    | 0.2674              |                            |
| III                                         | 13/ 240 ( 5.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/ 233 ( 8.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.33, 1.39)    | 0.3022              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.5077                     |
| yes                                         | 10/ 190 ( 5.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 27/ 217 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.20, 0.89)    | 0.0238              |                            |
| no                                          | 17/ 626 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 26/ 598 ( 4.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.65 ( 0.35, 1.19)    | 0.1663              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.8653                     |
| <1 year                                     | 24/ 670 ( 3.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 48/ 664 ( 7.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.52 ( 0.31, 0.83)    | 0.0070              |                            |
| >=1 year                                    | 3/ 146 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 151 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.64 ( 0.13, 2.61)    | 0.5382              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.0717                     |
| yes                                         | 22/ 648 ( 3.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 51/ 671 ( 7.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.46 ( 0.28, 0.75)    | 0.0020              |                            |
| no                                          | 5/ 168 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 144 ( 1.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.35 ( 0.51, 16.45)   | 0.2919              |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.7381                     |
| T1                                          | 3/ 265 ( 1.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/ 269 ( 2.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.10, 1.60)    | 0.2263              |                            |
| T2                                          | 13/ 336 ( 3.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 16/ 311 ( 5.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.79 ( 0.37, 1.64)    | 0.5240              |                            |
| T3 and above                                | 5/ 75 ( 6.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/ 74 ( 9.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.71 ( 0.21, 2.24)    | 0.5624              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.7756                     |
| Anthracycline only                          | 0/ 84 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 78 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 20/ 534 ( 3.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 43/ 543 ( 7.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.48 ( 0.28, 0.81)    | 0.0056              |                            |
| Taxane only                                 | 7/ 197 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 192 ( 4.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.91 ( 0.32, 2.55)    | 0.8620              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from stratified Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

Stratification factors: Prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (<=3 or >= 4).

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Mixed Model Analysis of EQ VAS Score by Visit - Subgroup analysis

Primary Analysis Population

Version: Final

| Score               | Subgroup Level                              | Neratinib (N=816) |                       | Placebo (N=815) |                       | Difference of LSMean (95%-CI) | p-Value | Hedge's g (95%-CI)    | p-Value for interaction |
|---------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------|---------|-----------------------|-------------------------|
|                     |                                             | N                 | LSMean (95%-CI)       | N               | LSMean (95%-CI)       |                               |         |                       |                         |
| EQ5D01-EQ VAS Score | Nodal-Status                                |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.6929                  |
|                     | <=3 positive nodes                          | 477               | -3.34 ( -4.29, -2.39) | 506             | -2.71 ( -3.57, -1.86) | -0.63 ( -1.91, 0.65)          | 0.3314  | -0.06 ( -0.19, 0.06)  |                         |
|                     | >=4 positive nodes                          | 193               | -3.09 ( -4.59, -1.60) | 197             | -1.97 ( -3.39, -0.55) | -1.12 ( -3.19, 0.94)          | 0.2863  | -0.11 ( -0.31, 0.09)  |                         |
|                     | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.5329                  |
|                     | 0 positive nodes                            | 153               | -4.06 ( -5.63, -2.50) | 167             | -2.41 ( -3.76, -1.07) | -1.65 ( -3.71, 0.41)          | 0.1161  | -0.18 ( -0.40, 0.04)  |                         |
|                     | 1-3 positive nodes                          | 324               | -3.05 ( -4.25, -1.85) | 339             | -2.85 ( -3.95, -1.74) | -0.20 ( -1.83, 1.43)          | 0.8069  | -0.02 ( -0.17, 0.13)  |                         |
|                     | >=4 positive nodes                          | 193               | -3.09 ( -4.59, -1.60) | 197             | -1.97 ( -3.39, -0.55) | -1.12 ( -3.19, 0.94)          | 0.2863  | -0.11 ( -0.31, 0.09)  |                         |
|                     | Prior Trastuzumab                           |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.3504                  |
|                     | sequential with chemotherapy                | 257               | -1.69 ( -2.96, -0.41) | 264             | -1.59 ( -2.75, -0.42) | -0.10 ( -1.83, 1.63)          | 0.9105  | -0.01 ( -0.18, 0.16)  |                         |
|                     | concurrent with chemotherapy                | 413               | -4.23 ( -5.26, -3.21) | 439             | -3.08 ( -4.02, -2.14) | -1.15 ( -2.54, 0.24)          | 0.1035  | -0.11 ( -0.25, 0.02)  |                         |
|                     | Age                                         |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.7359                  |
|                     | <65 years                                   | 598               | -3.16 ( -3.99, -2.33) | 619             | -2.32 ( -3.09, -1.56) | -0.83 ( -1.96, 0.30)          | 0.1476  | -0.08 ( -0.20, 0.03)  |                         |
|                     | >=65 years                                  | 72                | -4.40 ( -7.52, -1.29) | 84              | -4.28 ( -6.83, -1.74) | -0.12 ( -4.15, 3.91)          | 0.9531  | -0.01 ( -0.32, 0.31)  |                         |
|                     | Region                                      |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9903                  |
|                     | North America                               | 259               | -3.70 ( -4.97, -2.44) | 249             | -3.01 ( -4.19, -1.82) | -0.70 ( -2.43, 1.04)          | 0.4292  | -0.07 ( -0.24, 0.10)  |                         |
|                     | Europe                                      | 292               | -2.65 ( -3.89, -1.42) | 321             | -2.00 ( -3.11, -0.88) | -0.66 ( -2.32, 1.01)          | 0.4391  | -0.06 ( -0.22, 0.10)  |                         |
|                     | Rest of the World                           | 119               | -3.82 ( -5.78, -1.86) | 133             | -2.95 ( -4.71, -1.18) | -0.87 ( -3.51, 1.76)          | 0.5139  | -0.08 ( -0.33, 0.16)  |                         |
|                     | Menopausal Status                           |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.4350                  |
|                     | premenopausal                               | 355               | -2.61 ( -3.65, -1.56) | 360             | -2.21 ( -3.19, -1.22) | -0.40 ( -1.84, 1.04)          | 0.5844  | -0.04 ( -0.19, 0.11)  |                         |
|                     | postmenopausal                              | 315               | -4.16 ( -5.41, -2.92) | 343             | -2.89 ( -3.99, -1.78) | -1.28 ( -2.94, 0.39)          | 0.1331  | -0.12 ( -0.27, 0.04)  |                         |
|                     | Stage                                       |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.2047                  |
|                     | I                                           | 78                | -5.13 ( -7.05, -3.20) | 89              | -1.86 ( -3.42, -0.31) | -3.27 ( -5.74, -0.79)         | 0.0100  | -0.41 ( -0.71, -0.10) |                         |
|                     | II                                          | 285               | -3.29 ( -4.59, -1.99) | 282             | -2.73 ( -3.93, -1.52) | -0.56 ( -2.33, 1.21)          | 0.5346  | -0.05 ( -0.22, 0.11)  |                         |
|                     | III                                         | 193               | -2.78 ( -4.26, -1.30) | 194             | -1.70 ( -3.11, -0.29) | -1.08 ( -3.13, 0.96)          | 0.2975  | -0.11 ( -0.31, 0.09)  |                         |
|                     | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.7190                  |
|                     | yes                                         | 156               | -3.69 ( -5.48, -1.90) | 194             | -3.31 ( -4.85, -1.77) | -0.38 ( -2.75, 1.98)          | 0.7512  | -0.03 ( -0.25, 0.18)  |                         |
|                     | no                                          | 514               | -3.15 ( -4.05, -2.25) | 509             | -2.28 ( -3.12, -1.44) | -0.87 ( -2.10, 0.36)          | 0.1661  | -0.09 ( -0.21, 0.04)  |                         |
|                     | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.2927                  |
|                     | <1 year                                     | 549               | -2.96 ( -3.85, -2.07) | 568             | -2.50 ( -3.32, -1.68) | -0.46 ( -1.67, 0.75)          | 0.4590  | -0.04 ( -0.16, 0.07)  |                         |
|                     | >=1 year                                    | 121               | -4.67 ( -6.61, -2.73) | 135             | -2.68 ( -4.41, -0.95) | -1.99 ( -4.58, 0.61)          | 0.1329  | -0.19 ( -0.43, 0.06)  |                         |
|                     | Prior radiotherapy                          |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9893                  |
|                     | yes                                         | 533               | -3.27 ( -4.19, -2.35) | 575             | -2.55 ( -3.39, -1.71) | -0.72 ( -1.97, 0.52)          | 0.2545  | -0.07 ( -0.19, 0.05)  |                         |
|                     | no                                          | 137               | -3.24 ( -4.86, -1.62) | 128             | -2.54 ( -4.05, -1.02) | -0.71 ( -2.92, 1.51)          | 0.5317  | -0.08 ( -0.32, 0.16)  |                         |
|                     | T-stage                                     |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.1598                  |
|                     | T1                                          | 214               | -4.50 ( -5.77, -3.23) | 234             | -2.32 ( -3.42, -1.22) | -2.18 ( -3.86, -0.50)         | 0.0112  | -0.24 ( -0.43, -0.06) |                         |
|                     | T2                                          | 280               | -2.26 ( -3.61, -0.91) | 260             | -2.36 ( -3.69, -1.03) | 0.10 ( -1.80, 1.99)           | 0.9197  | 0.01 ( -0.16, 0.18)   |                         |
|                     | T3 and above                                | 58                | -4.56 ( -7.44, -1.68) | 67              | -1.88 ( -4.40, 0.63)  | -2.68 ( -6.51, 1.15)          | 0.1685  | -0.25 ( -0.60, 0.10)  |                         |
|                     | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | NE                      |
|                     | Anthracycline only                          | 65                | -2.90 ( -5.52, -0.27) | 68              | -2.65 ( -4.86, -0.43) | -0.25 ( -3.69, 3.18)          | 0.8843  | -0.03 ( -0.37, 0.31)  |                         |
|                     | Anthracycline + Taxane                      | 439               | -3.19 ( -4.18, -2.20) | 452             | -2.20 ( -3.13, -1.27) | -0.99 ( -2.35, 0.37)          | 0.1534  | -0.10 ( -0.23, 0.04)  |                         |
|                     | Taxane only                                 | 165               | -3.56 ( -5.20, -1.91) | 181             | -3.32 ( -4.78, -1.87) | -0.23 ( -2.43, 1.97)          | 0.8356  | -0.02 ( -0.23, 0.19)  |                         |
|                     | Neither Anthracycline or Taxane             | 1                 | NE                    | 2               | NE                    | NE                            |         | NE                    |                         |

Summary displays the overall results of the mixed effect model.

N is defined as number of patients included in the mixed effect model e.g. all patients with non-missing values at baseline and at least one post-baseline visit.

LSMeans and difference of LSMeans from mixed effect model with change from baseline as response and treatment, visit, treatment-by-visit interaction and baseline assessment as covariates.

p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Mixed Model Analysis of FACT-B Score by Visit - Subgroup analysis  
Primary Analysis Population

Version: Final

| Score                          | Subgroup Level                                                              | Neratinib (N=816) |                       | Placebo (N=815) |                       | Difference of LSMean (95%-CI) | p-Value | Hedge's g (95%-CI)    | p-Value for interaction |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------|---------|-----------------------|-------------------------|
|                                |                                                                             | N                 | LSMean (95%-CI)       | N               | LSMean (95%-CI)       |                               |         |                       |                         |
| FACT-B Trial Outcome Index-PFB | Nodal-Status                                                                |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.4729                  |
|                                | <=3 positive nodes                                                          | 472               | -2.76 ( -3.47, -2.05) | 504             | -1.77 ( -2.41, -1.13) | -0.99 ( -1.94, -0.03)         | 0.0429  | -0.13 ( -0.26, -0.00) |                         |
|                                | >=4 positive nodes                                                          | 187               | -2.19 ( -3.23, -1.16) | 196             | -1.83 ( -2.80, -0.86) | -0.36 ( -1.78, 1.06)          | 0.6156  | -0.05 ( -0.25, 0.15)  |                         |
|                                | Nodal-Status (3 cat.)                                                       |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.0853                  |
|                                | 0 positive nodes                                                            | 152               | -3.23 ( -4.45, -2.01) | 167             | -0.84 ( -1.90, 0.22)  | -2.39 ( -4.01, -0.77)         | 0.0040  | -0.33 ( -0.55, -0.11) |                         |
|                                | 1-3 positive nodes                                                          | 320               | -2.50 ( -3.37, -1.63) | 337             | -2.24 ( -3.04, -1.44) | -0.26 ( -1.44, 0.93)          | 0.6699  | -0.03 ( -0.19, 0.12)  |                         |
|                                | >=4 positive nodes                                                          | 187               | -2.19 ( -3.23, -1.16) | 196             | -1.83 ( -2.80, -0.86) | -0.36 ( -1.78, 1.06)          | 0.6156  | -0.05 ( -0.25, 0.15)  |                         |
|                                | Prior Trastuzumab sequential with chemotherapy concurrent with chemotherapy | 252               | -2.45 ( -3.38, -1.52) | 262             | -1.40 ( -2.25, -0.54) | -1.05 ( -2.32, 0.21)          | 0.1018  | -0.14 ( -0.32, 0.03)  | 0.6537                  |
|                                |                                                                             | 407               | -2.69 ( -3.45, -1.94) | 438             | -2.01 ( -2.70, -1.32) | -0.68 ( -1.70, 0.33)          | 0.1879  | -0.09 ( -0.23, 0.04)  |                         |
|                                | Age                                                                         |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9872                  |
|                                | <65 years                                                                   | 590               | -2.44 ( -3.06, -1.82) | 617             | -1.61 ( -2.18, -1.04) | -0.83 ( -1.67, 0.01)          | 0.0529  | -0.11 ( -0.22, 0.00)  |                         |
|                                | >=65 years                                                                  | 69                | -4.02 ( -5.94, -2.11) | 83              | -3.17 ( -4.73, -1.62) | -0.85 ( -3.32, 1.62)          | 0.4965  | -0.11 ( -0.43, 0.21)  |                         |
|                                | Region                                                                      |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9412                  |
|                                | North America                                                               | 253               | -3.15 ( -4.09, -2.21) | 248             | -2.13 ( -3.00, -1.25) | -1.02 ( -2.30, 0.27)          | 0.1205  | -0.14 ( -0.31, 0.04)  |                         |
|                                | Europe                                                                      | 288               | -2.24 ( -3.15, -1.33) | 320             | -1.53 ( -2.35, -0.71) | -0.70 ( -1.93, 0.52)          | 0.2595  | -0.09 ( -0.25, 0.07)  |                         |
|                                | Rest of the World                                                           | 118               | -2.60 ( -3.94, -1.26) | 132             | -1.78 ( -2.99, -0.57) | -0.82 ( -2.62, 0.99)          | 0.3745  | -0.11 ( -0.36, 0.14)  |                         |
|                                | Menopausal Status premenopausal postmenopausal                              | 350               | -2.24 ( -3.03, -1.46) | 357             | -1.95 ( -2.69, -1.21) | -0.29 ( -1.37, 0.79)          | 0.5978  | -0.04 ( -0.19, 0.11)  | 0.1550                  |
|                                |                                                                             | 309               | -3.06 ( -3.95, -2.18) | 343             | -1.61 ( -2.39, -0.84) | -1.45 ( -2.63, -0.27)         | 0.0161  | -0.19 ( -0.34, -0.04) |                         |
|                                | Stage                                                                       |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.1440                  |
|                                | I                                                                           | 78                | -3.56 ( -5.18, -1.94) | 89              | -0.75 ( -2.08, 0.59)  | -2.81 ( -4.91, -0.72)         | 0.0090  | -0.41 ( -0.72, -0.11) |                         |
|                                | II                                                                          | 281               | -2.64 ( -3.60, -1.68) | 281             | -2.10 ( -3.00, -1.21) | -0.53 ( -1.84, 0.78)          | 0.4256  | -0.07 ( -0.23, 0.10)  |                         |
|                                | III                                                                         | 188               | -2.35 ( -3.36, -1.34) | 193             | -1.84 ( -2.79, -0.89) | -0.51 ( -1.89, 0.88)          | 0.4709  | -0.07 ( -0.27, 0.13)  |                         |
|                                | Prior neoadjuvant therapy yes no                                            | 153               | -2.10 ( -3.28, -0.92) | 193             | -1.56 ( -2.57, -0.55) | -0.54 ( -2.09, 1.01)          | 0.4918  | -0.07 ( -0.29, 0.14)  | 0.6645                  |
|                                |                                                                             | 506               | -2.79 ( -3.47, -2.11) | 507             | -1.85 ( -2.48, -1.22) | -0.94 ( -1.87, -0.02)         | 0.0464  | -0.13 ( -0.25, -0.00) |                         |
|                                | Time from last Trastuzumab to Randomization <1 year >=1 year                | 541               | -2.49 ( -3.14, -1.84) | 566             | -1.72 ( -2.32, -1.12) | -0.77 ( -1.65, 0.11)          | 0.0875  | -0.10 ( -0.22, 0.02)  | 0.8178                  |
|                                |                                                                             | 118               | -3.07 ( -4.46, -1.69) | 134             | -2.07 ( -3.29, -0.84) | -1.01 ( -2.86, 0.84)          | 0.2843  | -0.14 ( -0.38, 0.11)  |                         |
|                                | Prior radiotherapy yes no                                                   | 522               | -2.45 ( -3.10, -1.79) | 572             | -1.78 ( -2.37, -1.19) | -0.67 ( -1.55, 0.22)          | 0.1381  | -0.09 ( -0.21, 0.03)  | 0.4831                  |
|                                |                                                                             | 137               | -3.22 ( -4.54, -1.91) | 128             | -1.83 ( -3.08, -0.59) | -1.39 ( -3.20, 0.43)          | 0.1333  | -0.18 ( -0.43, 0.06)  |                         |
|                                | T-stage                                                                     |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.5216                  |
|                                | T1                                                                          | 211               | -2.93 ( -3.94, -1.93) | 235             | -1.56 ( -2.43, -0.69) | -1.37 ( -2.70, -0.04)         | 0.0431  | -0.19 ( -0.38, -0.01) |                         |
|                                | T2                                                                          | 276               | -2.34 ( -3.27, -1.40) | 258             | -1.93 ( -2.86, -1.01) | -0.40 ( -1.72, 0.91)          | 0.5490  | -0.05 ( -0.22, 0.12)  |                         |
|                                | T3 and above                                                                | 57                | -3.33 ( -5.19, -1.47) | 66              | -1.77 ( -3.37, -0.16) | -1.56 ( -4.02, 0.90)          | 0.2109  | -0.23 ( -0.58, 0.13)  |                         |
|                                | Prior anti-cancer therapy                                                   |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.7601                  |
|                                | Anthracycline only                                                          | 64                | -3.51 ( -5.44, -1.57) | 67              | -1.80 ( -3.52, -0.08) | -1.71 ( -4.31, 0.89)          | 0.1953  | -0.23 ( -0.57, 0.12)  |                         |
|                                | Anthracycline + Taxane                                                      | 434               | -2.43 ( -3.14, -1.72) | 451             | -1.76 ( -2.42, -1.09) | -0.67 ( -1.64, 0.30)          | 0.1774  | -0.09 ( -0.22, 0.04)  |                         |
|                                | Taxane only                                                                 | 160               | -2.65 ( -3.89, -1.41) | 180             | -1.83 ( -2.92, -0.74) | -0.82 ( -2.47, 0.83)          | 0.3286  | -0.11 ( -0.32, 0.11)  |                         |
|                                | Neither Anthracycline or Taxane                                             | 1                 | NE                    | 2               | -1.60 (-11.97, 8.77)  | NE                            |         | NE                    |                         |

Summary displays the overall results of the mixed effect model.

N is defined as number of patients included in the mixed effect model e.g. all patients with non-missing values at baseline and at least one post-baseline visit.

LSMeans and difference of LSMeans from mixed effect model with change from baseline as response and treatment, visit, treatment-by-visit interaction and baseline assessment as covariates.

p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Mixed Model Analysis of FACT-B Score by Visit - Subgroup analysis  
Primary Analysis Population

Version: Final

| Score                                  | Subgroup Level                              | Neratinib (N=816) |        |                | Placebo (N=815) |        |                 | Difference of LSMean (95%-CI) | p-Value | Hedge's g (95%-CI)   | p-Value for interaction |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|--------|----------------|-----------------|--------|-----------------|-------------------------------|---------|----------------------|-------------------------|
|                                        |                                             | N                 | LSMean | (95%-CI)       | N               | LSMean | (95%-CI)        |                               |         |                      |                         |
| Fact-B Breast cancer-specific subscale | Nodal-Status                                |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.2480                  |
|                                        | <=3 positive nodes                          | 472               | 0.37   | ( 0.03, 0.71)  | 504             | -0.19  | ( -0.50, 0.11)  | 0.56 ( 0.11, 1.02)            | 0.0159  | 0.15 ( 0.03, 0.28)   |                         |
|                                        | >=4 positive nodes                          | 187               | 0.82   | ( 0.34, 1.30)  | 196             | -0.21  | ( -0.66, 0.24)  | 1.03 ( 0.38, 1.69)            | 0.0022  | 0.32 ( 0.11, 0.52)   |                         |
|                                        | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.3200                  |
|                                        | 0 positive nodes                            | 152               | 0.47   | ( -0.12, 1.05) | 167             | 0.21   | ( -0.29, 0.71)  | 0.26 ( -0.51, 1.03)           | 0.5120  | 0.07 ( -0.15, 0.29)  |                         |
|                                        | 1-3 positive nodes                          | 320               | 0.33   | ( -0.08, 0.75) | 337             | -0.39  | ( -0.77, -0.00) | 0.72 ( 0.15, 1.29)            | 0.0127  | 0.20 ( 0.04, 0.35)   |                         |
|                                        | >=4 positive nodes                          | 187               | 0.82   | ( 0.34, 1.30)  | 196             | -0.21  | ( -0.66, 0.24)  | 1.03 ( 0.38, 1.69)            | 0.0022  | 0.32 ( 0.11, 0.52)   |                         |
|                                        | Prior Trastuzumab                           |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.4509                  |
|                                        | sequential with chemotherapy                | 252               | 0.36   | ( -0.09, 0.80) | 262             | -0.15  | ( -0.56, 0.25)  | 0.51 ( -0.09, 1.12)           | 0.0975  | 0.15 ( -0.03, 0.32)  |                         |
|                                        | concurrent with chemotherapy                | 407               | 0.59   | ( 0.24, 0.95)  | 438             | -0.21  | ( -0.54, 0.11)  | 0.81 ( 0.33, 1.29)            | 0.0010  | 0.23 ( 0.09, 0.36)   |                         |
|                                        | Age                                         |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.3906                  |
|                                        | <65 years                                   | 590               | 0.53   | ( 0.24, 0.83)  | 617             | -0.12  | ( -0.39, 0.15)  | 0.65 ( 0.26, 1.05)            | 0.0013  | 0.19 ( 0.07, 0.30)   |                         |
|                                        | >=65 years                                  | 69                | 0.36   | ( -0.58, 1.29) | 83              | -0.85  | ( -1.59, -0.10) | 1.20 ( 0.01, 2.40)            | 0.0487  | 0.33 ( 0.01, 0.65)   |                         |
|                                        | Region                                      |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.8318                  |
|                                        | North America                               | 253               | 0.42   | ( -0.02, 0.86) | 248             | -0.30  | ( -0.71, 0.11)  | 0.71 ( 0.11, 1.31)            | 0.0197  | 0.21 ( 0.03, 0.38)   |                         |
|                                        | Europe                                      | 288               | 0.48   | ( 0.03, 0.94)  | 320             | -0.27  | ( -0.68, 0.14)  | 0.75 ( 0.14, 1.36)            | 0.0159  | 0.20 ( 0.04, 0.36)   |                         |
|                                        | Rest of the World                           | 118               | 0.61   | ( 0.05, 1.18)  | 132             | 0.15   | ( -0.36, 0.65)  | 0.47 ( -0.29, 1.23)           | 0.2274  | 0.15 ( -0.10, 0.40)  |                         |
|                                        | Menopausal Status                           |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.9164                  |
|                                        | premenopausal                               | 350               | 0.53   | ( 0.15, 0.90)  | 357             | -0.16  | ( -0.52, 0.20)  | 0.69 ( 0.16, 1.21)            | 0.0100  | 0.19 ( 0.05, 0.34)   |                         |
|                                        | postmenopausal                              | 309               | 0.49   | ( 0.08, 0.90)  | 343             | -0.23  | ( -0.59, 0.13)  | 0.73 ( 0.18, 1.27)            | 0.0093  | 0.21 ( 0.05, 0.36)   |                         |
|                                        | Stage                                       |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.7091                  |
|                                        | I                                           | 78                | 0.60   | ( -0.14, 1.35) | 89              | 0.39   | ( -0.21, 0.99)  | 0.21 ( -0.75, 1.17)           | 0.6636  | 0.07 ( -0.24, 0.37)  |                         |
|                                        | II                                          | 281               | 0.19   | ( -0.27, 0.65) | 281             | -0.38  | ( -0.81, 0.04)  | 0.57 ( -0.05, 1.20)           | 0.0712  | 0.15 ( -0.01, 0.32)  |                         |
|                                        | III                                         | 188               | 0.66   | ( 0.19, 1.14)  | 193             | -0.03  | ( -0.48, 0.42)  | 0.70 ( 0.04, 1.35)            | 0.0376  | 0.21 ( 0.01, 0.42)   |                         |
|                                        | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.1499                  |
|                                        | yes                                         | 153               | 0.98   | ( 0.42, 1.54)  | 193             | -0.18  | ( -0.66, 0.31)  | 1.16 ( 0.42, 1.90)            | 0.0023  | 0.33 ( 0.12, 0.55)   |                         |
|                                        | no                                          | 506               | 0.34   | ( 0.02, 0.66)  | 507             | -0.19  | ( -0.49, 0.11)  | 0.53 ( 0.09, 0.96)            | 0.0187  | 0.15 ( 0.02, 0.27)   |                         |
|                                        | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.3853                  |
|                                        | <1 year                                     | 541               | 0.45   | ( 0.15, 0.76)  | 566             | -0.17  | ( -0.45, 0.11)  | 0.62 ( 0.20, 1.04)            | 0.0035  | 0.18 ( 0.06, 0.29)   |                         |
|                                        | >=1 year                                    | 118               | 0.75   | ( 0.10, 1.40)  | 134             | -0.30  | ( -0.87, 0.28)  | 1.05 ( 0.18, 1.92)            | 0.0184  | 0.30 ( 0.05, 0.55)   |                         |
|                                        | Prior radiotherapy                          |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.7094                  |
|                                        | yes                                         | 522               | 0.55   | ( 0.24, 0.86)  | 572             | -0.18  | ( -0.46, 0.10)  | 0.73 ( 0.31, 1.15)            | 0.0007  | 0.21 ( 0.09, 0.33)   |                         |
|                                        | no                                          | 137               | 0.27   | ( -0.35, 0.89) | 128             | -0.28  | ( -0.87, 0.31)  | 0.55 ( -0.31, 1.40)           | 0.2081  | 0.15 ( -0.09, 0.40)  |                         |
|                                        | T-stage                                     |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | 0.3091                  |
|                                        | T1                                          | 211               | 0.54   | ( 0.05, 1.02)  | 235             | -0.24  | ( -0.65, 0.18)  | 0.77 ( 0.14, 1.41)            | 0.0175  | 0.23 ( 0.04, 0.41)   |                         |
|                                        | T2                                          | 276               | 0.35   | ( -0.10, 0.80) | 258             | -0.18  | ( -0.62, 0.26)  | 0.53 ( -0.10, 1.16)           | 0.0978  | 0.14 ( -0.03, 0.31)  |                         |
|                                        | T3 and above                                | 57                | 0.27   | ( -0.59, 1.14) | 66              | 0.51   | ( -0.23, 1.25)  | -0.24 ( -1.37, 0.90)          | 0.6813  | -0.07 ( -0.43, 0.28) |                         |
|                                        | Prior anti-cancer therapy                   |                   |        |                |                 |        |                 |                               |         |                      | NE                      |
|                                        | Anthracycline only                          | 64                | 0.27   | ( -0.69, 1.23) | 67              | -0.73  | ( -1.58, 0.11)  | 1.00 ( -0.28, 2.28)           | 0.1236  | 0.27 ( -0.07, 0.61)  |                         |
|                                        | Anthracycline + Taxane                      | 434               | 0.45   | ( 0.11, 0.79)  | 451             | -0.15  | ( -0.47, 0.16)  | 0.60 ( 0.13, 1.07)            | 0.0117  | 0.17 ( 0.04, 0.30)   |                         |
|                                        | Taxane only                                 | 160               | 0.80   | ( 0.24, 1.36)  | 180             | -0.10  | ( -0.59, 0.39)  | 0.90 ( 0.15, 1.65)            | 0.0181  | 0.26 ( 0.04, 0.47)   |                         |
|                                        | Neither Anthracycline or Taxane             | 1                 | NE     |                | 2               | NE     |                 | NE                            |         | NE                   |                         |

Summary displays the overall results of the mixed effect model.

N is defined as number of patients included in the mixed effect model e.g. all patients with non-missing values at baseline and at least one post-baseline visit.

LSMeans and difference of LSMeans from mixed effect model with change from baseline as response and treatment, visit, treatment-by-visit interaction and baseline assessment as covariates.

p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Mixed Model Analysis of FACT-B Score by Visit - Subgroup analysis  
Primary Analysis Population

Version: Final

| Score              | Subgroup Level                              | Neratinib (N=816) |                       | Placebo (N=815) |                       | Difference of LSMean (95%-CI) | p-Value | Hedge's g (95%-CI)    | p-Value for interaction |
|--------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------|---------|-----------------------|-------------------------|
|                    |                                             | N                 | LSMean (95%-CI)       | N               | LSMean (95%-CI)       |                               |         |                       |                         |
| Fact-B Total Score | Nodal-Status                                |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.3935                  |
|                    | <=3 positive nodes                          | 472               | -4.04 ( -5.08, -3.00) | 504             | -3.01 ( -3.96, -2.07) | -1.02 ( -2.43, 0.38)          | 0.1535  | -0.09 ( -0.22, 0.03)  |                         |
|                    | >=4 positive nodes                          | 187               | -3.37 ( -4.91, -1.83) | 196             | -3.45 ( -4.90, -2.00) | 0.08 ( -2.04, 2.20)           | 0.9413  | 0.01 ( -0.19, 0.21)   |                         |
|                    | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.1503                  |
|                    | 0 positive nodes                            | 152               | -4.55 ( -6.36, -2.74) | 167             | -1.80 ( -3.37, -0.23) | -2.75 ( -5.14, -0.36)         | 0.0244  | -0.25 ( -0.47, -0.03) |                         |
|                    | 1-3 positive nodes                          | 320               | -3.74 ( -5.02, -2.47) | 337             | -3.62 ( -4.80, -2.44) | -0.13 ( -1.87, 1.61)          | 0.8854  | -0.01 ( -0.16, 0.14)  |                         |
|                    | >=4 positive nodes                          | 187               | -3.37 ( -4.91, -1.83) | 196             | -3.45 ( -4.90, -2.00) | 0.08 ( -2.04, 2.20)           | 0.9413  | 0.01 ( -0.19, 0.21)   |                         |
|                    | Prior Trastuzumab                           |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.7006                  |
|                    | sequential with chemotherapy                | 252               | -3.64 ( -5.02, -2.26) | 262             | -2.63 ( -3.89, -1.36) | -1.01 ( -2.88, 0.86)          | 0.2894  | -0.09 ( -0.27, 0.08)  |                         |
|                    | concurrent with chemotherapy                | 407               | -3.97 ( -5.08, -2.86) | 438             | -3.43 ( -4.44, -2.42) | -0.54 ( -2.04, 0.96)          | 0.4782  | -0.05 ( -0.18, 0.09)  |                         |
|                    | Age                                         |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.8168                  |
|                    | <65 years                                   | 590               | -3.75 ( -4.66, -2.84) | 617             | -2.97 ( -3.82, -2.13) | -0.77 ( -2.02, 0.47)          | 0.2226  | -0.07 ( -0.18, 0.04)  |                         |
|                    | >=65 years                                  | 69                | -4.79 ( -7.54, -2.05) | 83              | -4.46 ( -6.69, -2.23) | -0.33 ( -3.87, 3.20)          | 0.8519  | -0.03 ( -0.35, 0.29)  |                         |
|                    | Region                                      |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9671                  |
|                    | North America                               | 253               | -4.40 ( -5.75, -3.06) | 248             | -3.61 ( -4.87, -2.35) | -0.79 ( -2.63, 1.05)          | 0.3983  | -0.08 ( -0.25, 0.10)  |                         |
|                    | Europe                                      | 288               | -3.53 ( -4.86, -2.19) | 320             | -2.95 ( -4.16, -1.75) | -0.57 ( -2.37, 1.22)          | 0.5309  | -0.05 ( -0.21, 0.11)  |                         |
|                    | Rest of the World                           | 118               | -3.84 ( -5.94, -1.74) | 132             | -2.84 ( -4.74, -0.95) | -0.99 ( -3.82, 1.84)          | 0.4909  | -0.09 ( -0.34, 0.16)  |                         |
|                    | Menopausal Status                           |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.0829                  |
|                    | premenopausal                               | 350               | -3.29 ( -4.47, -2.11) | 357             | -3.54 ( -4.66, -2.42) | 0.25 ( -1.38, 1.88)           | 0.7654  | 0.02 ( -0.12, 0.17)   |                         |
|                    | postmenopausal                              | 309               | -4.55 ( -5.83, -3.28) | 343             | -2.72 ( -3.85, -1.60) | -1.83 ( -3.53, -0.13)         | 0.0348  | -0.17 ( -0.32, -0.01) |                         |
|                    | Stage                                       |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.1483                  |
|                    | I                                           | 78                | -5.23 ( -7.66, -2.80) | 89              | -1.68 ( -3.68, 0.33)  | -3.55 ( -6.70, -0.40)         | 0.0274  | -0.35 ( -0.65, -0.04) |                         |
|                    | II                                          | 281               | -3.69 ( -5.09, -2.29) | 281             | -3.48 ( -4.79, -2.17) | -0.21 ( -2.13, 1.70)          | 0.8266  | -0.02 ( -0.18, 0.15)  |                         |
|                    | III                                         | 188               | -3.52 ( -5.05, -1.98) | 193             | -3.45 ( -4.90, -2.01) | -0.06 ( -2.17, 2.04)          | 0.9523  | -0.01 ( -0.21, 0.19)  |                         |
|                    | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9977                  |
|                    | yes                                         | 153               | -3.48 ( -5.23, -1.73) | 193             | -2.72 ( -4.22, -1.23) | -0.76 ( -3.06, 1.54)          | 0.5169  | -0.07 ( -0.28, 0.14)  |                         |
|                    | no                                          | 506               | -4.02 ( -5.02, -3.02) | 507             | -3.26 ( -4.20, -2.33) | -0.75 ( -2.12, 0.61)          | 0.2776  | -0.07 ( -0.19, 0.05)  |                         |
|                    | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.8362                  |
|                    | <1 year                                     | 541               | -3.74 ( -4.69, -2.79) | 566             | -3.09 ( -3.97, -2.22) | -0.64 ( -1.94, 0.65)          | 0.3293  | -0.06 ( -0.18, 0.06)  |                         |
|                    | >=1 year                                    | 118               | -4.32 ( -6.39, -2.26) | 134             | -3.36 ( -5.19, -1.52) | -0.96 ( -3.73, 1.80)          | 0.4923  | -0.09 ( -0.33, 0.16)  |                         |
|                    | Prior radiotherapy                          |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.7917                  |
|                    | yes                                         | 522               | -3.69 ( -4.67, -2.71) | 572             | -3.06 ( -3.95, -2.18) | -0.63 ( -1.94, 0.69)          | 0.3487  | -0.06 ( -0.18, 0.06)  |                         |
|                    | no                                          | 137               | -4.53 ( -6.40, -2.66) | 128             | -3.51 ( -5.29, -1.74) | -1.02 ( -3.60, 1.56)          | 0.4382  | -0.09 ( -0.34, 0.15)  |                         |
|                    | T-stage                                     |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.4581                  |
|                    | T1                                          | 211               | -4.35 ( -5.83, -2.86) | 235             | -2.82 ( -4.11, -1.53) | -1.53 ( -3.49, 0.44)          | 0.1283  | -0.14 ( -0.33, 0.04)  |                         |
|                    | T2                                          | 276               | -3.35 ( -4.72, -1.98) | 258             | -3.42 ( -4.76, -2.07) | 0.07 ( -1.85, 1.99)           | 0.9421  | 0.01 ( -0.16, 0.18)   |                         |
|                    | T3 and above                                | 57                | -4.77 ( -7.83, -1.71) | 66              | -2.96 ( -5.62, -0.29) | -1.81 ( -5.87, 2.25)          | 0.3788  | -0.16 ( -0.51, 0.20)  |                         |
|                    | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9504                  |
|                    | Anthracycline only                          | 64                | -4.91 ( -7.78, -2.03) | 67              | -3.93 ( -6.48, -1.37) | -0.98 ( -4.83, 2.87)          | 0.6155  | -0.09 ( -0.43, 0.25)  |                         |
|                    | Anthracycline + Taxane                      | 434               | -3.57 ( -4.62, -2.53) | 451             | -3.00 ( -3.98, -2.03) | -0.57 ( -2.00, 0.86)          | 0.4323  | -0.05 ( -0.18, 0.08)  |                         |
|                    | Taxane only                                 | 160               | -4.12 ( -5.99, -2.26) | 180             | -3.14 ( -4.79, -1.50) | -0.98 ( -3.47, 1.51)          | 0.4392  | -0.08 ( -0.30, 0.13)  |                         |
|                    | Neither Anthracycline or Taxane             | 1                 | NE                    | 2               | -6.00 (-35.37, 23.38) | NE                            |         | NE                    |                         |

Summary displays the overall results of the mixed effect model.

N is defined as number of patients included in the mixed effect model e.g. all patients with non-missing values at baseline and at least one post-baseline visit.

LSMeans and difference of LSMeans from mixed effect model with change from baseline as response and treatment, visit, treatment-by-visit interaction and baseline assessment as covariates.

p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Mixed Model Analysis of FACT-B Score by Visit - Subgroup analysis  
Primary Analysis Population

Version: Final

| Score               | Subgroup Level                              | Neratinib (N=816) |                       | Placebo (N=815) |                       | Difference of LSMean (95%-CI) | p-Value | Hedge's g (95%-CI)    | p-Value for interaction |
|---------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------|---------|-----------------------|-------------------------|
|                     |                                             | N                 | LSMean (95%-CI)       | N               | LSMean (95%-CI)       |                               |         |                       |                         |
| Fact-G Cancer Score | Nodal-Status                                |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.6234                  |
|                     | <=3 positive nodes                          | 472               | -4.37 ( -5.20, -3.54) | 504             | -2.81 ( -3.56, -2.05) | -1.57 ( -2.69, -0.44)         | 0.0062  | -0.18 ( -0.30, -0.05) |                         |
|                     | >=4 positive nodes                          | 187               | -4.24 ( -5.52, -2.97) | 196             | -3.20 ( -4.39, -2.00) | -1.05 ( -2.79, 0.70)          | 0.2388  | -0.12 ( -0.32, 0.08)  |                         |
|                     | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.2123                  |
|                     | 0 positive nodes                            | 152               | -4.89 ( -6.33, -3.45) | 167             | -2.00 ( -3.25, -0.75) | -2.89 ( -4.80, -0.99)         | 0.0031  | -0.34 ( -0.56, -0.11) |                         |
|                     | 1-3 positive nodes                          | 320               | -4.06 ( -5.08, -3.05) | 337             | -3.19 ( -4.13, -2.25) | -0.87 ( -2.25, 0.51)          | 0.2162  | -0.10 ( -0.25, 0.06)  |                         |
|                     | >=4 positive nodes                          | 187               | -4.24 ( -5.52, -2.97) | 196             | -3.20 ( -4.39, -2.00) | -1.05 ( -2.79, 0.70)          | 0.2388  | -0.12 ( -0.32, 0.08)  |                         |
|                     | Prior Trastuzumab                           |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.8364                  |
|                     | sequential with chemotherapy                | 252               | -3.98 ( -5.09, -2.87) | 262             | -2.45 ( -3.47, -1.43) | -1.53 ( -3.04, -0.02)         | 0.0468  | -0.18 ( -0.35, -0.00) |                         |
|                     | concurrent with chemotherapy                | 407               | -4.53 ( -5.42, -3.64) | 438             | -3.20 ( -4.01, -2.39) | -1.33 ( -2.53, -0.13)         | 0.0305  | -0.15 ( -0.28, -0.01) |                         |
|                     | Age                                         |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9350                  |
|                     | <65 years                                   | 590               | -4.26 ( -5.00, -3.53) | 617             | -2.83 ( -3.51, -2.15) | -1.43 ( -2.43, -0.43)         | 0.0052  | -0.16 ( -0.27, -0.05) |                         |
|                     | >=65 years                                  | 69                | -5.00 ( -7.16, -2.84) | 83              | -3.69 ( -5.45, -1.93) | -1.31 ( -4.09, 1.48)          | 0.3543  | -0.15 ( -0.47, 0.17)  |                         |
|                     | Region                                      |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9995                  |
|                     | North America                               | 253               | -4.74 ( -5.81, -3.66) | 248             | -3.32 ( -4.33, -2.32) | -1.41 ( -2.89, 0.06)          | 0.0597  | -0.17 ( -0.34, 0.01)  |                         |
|                     | Europe                                      | 288               | -4.02 ( -5.06, -2.99) | 320             | -2.64 ( -3.57, -1.71) | -1.38 ( -2.77, 0.01)          | 0.0521  | -0.16 ( -0.32, 0.00)  |                         |
|                     | Rest of the World                           | 118               | -4.40 ( -6.21, -2.59) | 132             | -3.01 ( -4.65, -1.36) | -1.39 ( -3.84, 1.06)          | 0.2634  | -0.14 ( -0.39, 0.11)  |                         |
|                     | Menopausal Status                           |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.0232                  |
|                     | premenopausal                               | 350               | -3.78 ( -4.73, -2.82) | 357             | -3.38 ( -4.28, -2.47) | -0.40 ( -1.72, 0.91)          | 0.5489  | -0.05 ( -0.19, 0.10)  |                         |
|                     | postmenopausal                              | 309               | -5.04 ( -6.06, -4.02) | 343             | -2.45 ( -3.35, -1.56) | -2.59 ( -3.94, -1.23)         | 0.0002  | -0.29 ( -0.45, -0.14) |                         |
|                     | Stage                                       |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.1182                  |
|                     | I                                           | 78                | -5.79 ( -7.77, -3.82) | 89              | -2.06 ( -3.70, -0.42) | -3.73 ( -6.30, -1.16)         | 0.0048  | -0.45 ( -0.76, -0.14) |                         |
|                     | II                                          | 281               | -3.84 ( -4.94, -2.73) | 281             | -3.08 ( -4.11, -2.05) | -0.75 ( -2.26, 0.76)          | 0.3278  | -0.08 ( -0.25, 0.08)  |                         |
|                     | III                                         | 188               | -4.24 ( -5.49, -2.98) | 193             | -3.38 ( -4.56, -2.20) | -0.86 ( -2.58, 0.87)          | 0.3294  | -0.10 ( -0.30, 0.10)  |                         |
|                     | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.5954                  |
|                     | yes                                         | 153               | -4.41 ( -5.85, -2.97) | 193             | -2.53 ( -3.76, -1.30) | -1.88 ( -3.77, 0.01)          | 0.0517  | -0.21 ( -0.42, 0.00)  |                         |
|                     | no                                          | 506               | -4.34 ( -5.13, -3.54) | 507             | -3.05 ( -3.79, -2.30) | -1.29 ( -2.38, -0.20)         | 0.0204  | -0.15 ( -0.27, -0.02) |                         |
|                     | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.5308                  |
|                     | <1 year                                     | 541               | -4.16 ( -4.93, -3.40) | 566             | -2.90 ( -3.61, -2.19) | -1.27 ( -2.31, -0.22)         | 0.0176  | -0.14 ( -0.26, -0.03) |                         |
|                     | >=1 year                                    | 118               | -5.09 ( -6.74, -3.43) | 134             | -3.04 ( -4.51, -1.58) | -2.04 ( -4.25, 0.17)          | 0.0699  | -0.23 ( -0.48, 0.02)  |                         |
|                     | Prior radiotherapy                          |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.9596                  |
|                     | yes                                         | 522               | -4.24 ( -5.03, -3.45) | 572             | -2.85 ( -3.56, -2.13) | -1.39 ( -2.46, -0.33)         | 0.0103  | -0.16 ( -0.27, -0.04) |                         |
|                     | no                                          | 137               | -4.72 ( -6.20, -3.25) | 128             | -3.27 ( -4.68, -1.87) | -1.45 ( -3.49, 0.59)          | 0.1621  | -0.17 ( -0.41, 0.07)  |                         |
|                     | T-stage                                     |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | 0.2419                  |
|                     | T1                                          | 211               | -4.84 ( -6.02, -3.65) | 235             | -2.57 ( -3.60, -1.54) | -2.27 ( -3.83, -0.70)         | 0.0048  | -0.27 ( -0.46, -0.08) |                         |
|                     | T2                                          | 276               | -3.65 ( -4.73, -2.56) | 258             | -3.22 ( -4.29, -2.16) | -0.43 ( -1.95, 1.10)          | 0.5828  | -0.05 ( -0.22, 0.12)  |                         |
|                     | T3 and above                                | 57                | -5.34 ( -7.98, -2.69) | 66              | -3.43 ( -5.75, -1.11) | -1.91 ( -5.43, 1.61)          | 0.2847  | -0.19 ( -0.55, 0.16)  |                         |
|                     | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                       |                 |                       |                               |         |                       | NE                      |
|                     | Anthracycline only                          | 64                | -5.09 ( -7.33, -2.84) | 67              | -3.20 ( -5.20, -1.21) | -1.88 ( -4.89, 1.13)          | 0.2187  | -0.22 ( -0.56, 0.13)  |                         |
|                     | Anthracycline + Taxane                      | 434               | -4.02 ( -4.85, -3.18) | 451             | -2.81 ( -3.59, -2.03) | -1.20 ( -2.35, -0.06)         | 0.0387  | -0.14 ( -0.27, -0.01) |                         |
|                     | Taxane only                                 | 160               | -4.88 ( -6.42, -3.34) | 180             | -3.04 ( -4.39, -1.69) | -1.84 ( -3.90, 0.22)          | 0.0791  | -0.19 ( -0.41, 0.02)  |                         |
|                     | Neither Anthracycline or Taxane             | 1                 | NE                    | 2               | NE                    | NE                            |         | NE                    |                         |

Summary displays the overall results of the mixed effect model.

N is defined as number of patients included in the mixed effect model e.g. all patients with non-missing values at baseline and at least one post-baseline visit.

LSMeans and difference of LSMeans from mixed effect model with change from baseline as response and treatment, visit, treatment-by-visit interaction and baseline assessment as covariates.

p-Value for interaction from test for heterogeneity of the mean differences in the subgroups using Cochran's Q statistic.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis

Safety Population

Version: Final

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                 |          | Placebo (N=808) |                 |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------------|-----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median          | (95% CI) | n/ N (%)        | Median          | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.5744                     |
| <=3 positive nodes                          | 565/573 ( 98.6)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 505/575 ( 87.8) | 0.7 ( 0.5, 0.9) |          | 2.78 ( 2.44, 3.17)    | <.0001              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 224/234 ( 95.7)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 199/233 ( 85.4) | 0.9 ( 0.5, 1.1) |          | 2.91 ( 2.36, 3.59)    | <.0001              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.8206                     |
| 0 positive nodes                            | 182/184 ( 98.9)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 165/187 ( 88.2) | 0.7 ( 0.4, 0.9) |          | 2.88 ( 2.28, 3.63)    | <.0001              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 383/389 ( 98.5)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 340/388 ( 87.6) | 0.7 ( 0.4, 0.9) |          | 2.72 ( 2.33, 3.19)    | <.0001              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 224/234 ( 95.7)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 199/233 ( 85.4) | 0.9 ( 0.5, 1.1) |          | 2.91 ( 2.36, 3.59)    | <.0001              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.1163                     |
| sequential with chemotherapy                | 295/307 ( 96.1)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 244/303 ( 80.5) | 1.0 ( 0.9, 1.3) |          | 2.95 ( 2.46, 3.54)    | <.0001              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 494/500 ( 98.8)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 460/505 ( 91.1) | 0.5 ( 0.3, 0.7) |          | 2.83 ( 2.45, 3.26)    | <.0001              |                            |
| Age                                         |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.4636                     |
| <65 years                                   | 706/721 ( 97.9)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 622/716 ( 86.9) | 0.7 ( 0.6, 0.9) |          | 2.84 ( 2.52, 3.19)    | <.0001              |                            |
| >=65 years                                  | 83/ 86 ( 96.5)    | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 82/ 92 ( 89.1)  | 0.9 ( 0.3, 1.1) |          | 2.68 ( 1.93, 3.73)    | <.0001              |                            |
| Region                                      |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.0014                     |
| North America                               | 297/302 ( 98.3)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 254/272 ( 93.4) | 0.4 ( 0.3, 0.7) |          | 2.39 ( 2.00, 2.87)    | <.0001              |                            |
| Europe                                      | 369/381 ( 96.9)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 327/399 ( 82.0) | 1.0 ( 0.9, 1.1) |          | 2.91 ( 2.47, 3.42)    | <.0001              |                            |
| Rest of the World                           | 123/124 ( 99.2)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 123/137 ( 89.8) | 0.7 ( 0.4, 1.0) |          | 4.20 ( 3.08, 5.77)    | <.0001              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.9792                     |
| premenopausal                               | 415/421 ( 98.6)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 367/414 ( 88.6) | 0.7 ( 0.5, 0.9) |          | 2.92 ( 2.50, 3.42)    | <.0001              |                            |
| postmenopausal                              | 374/386 ( 96.9)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 337/394 ( 85.5) | 0.9 ( 0.5, 1.0) |          | 2.72 ( 2.32, 3.20)    | <.0001              |                            |
| Stage                                       |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.9797                     |
| I                                           | 92/ 93 ( 98.9)    | 0.1 ( NE , NE ) |          | 90/100 ( 90.0)  | 0.5 ( 0.2, 0.9) |          | 2.65 ( 1.93, 3.66)    | <.0001              |                            |
| II                                          | 336/342 ( 98.2)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 281/322 ( 87.3) | 0.7 ( 0.4, 1.0) |          | 2.75 ( 2.32, 3.27)    | <.0001              |                            |
| III                                         | 230/238 ( 96.6)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 200/232 ( 86.2) | 0.7 ( 0.4, 1.0) |          | 2.84 ( 2.30, 3.51)    | <.0001              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.3014                     |
| yes                                         | 187/189 ( 98.9)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 187/217 ( 86.2) | 1.1 ( 0.7, 1.3) |          | 3.35 ( 2.67, 4.21)    | <.0001              |                            |
| no                                          | 602/618 ( 97.4)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 517/591 ( 87.5) | 0.6 ( 0.4, 0.9) |          | 2.67 ( 2.35, 3.03)    | <.0001              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.1281                     |
| <1 year                                     | 649/662 ( 98.0)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 567/657 ( 86.3) | 0.8 ( 0.6, 0.9) |          | 2.97 ( 2.63, 3.37)    | <.0001              |                            |
| >=1 year                                    | 140/145 ( 96.6)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 137/151 ( 90.7) | 0.6 ( 0.3, 1.0) |          | 2.26 ( 1.76, 2.90)    | <.0001              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.5228                     |
| yes                                         | 625/640 ( 97.7)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 580/667 ( 87.0) | 0.8 ( 0.6, 0.9) |          | 2.88 ( 2.54, 3.26)    | <.0001              |                            |
| no                                          | 164/167 ( 98.2)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 124/141 ( 87.9) | 0.6 ( 0.3, 0.9) |          | 2.59 ( 2.02, 3.34)    | <.0001              |                            |
| T-stage                                     |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.0391                     |
| T1                                          | 258/261 ( 98.9)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 230/268 ( 85.8) | 0.5 ( 0.3, 0.9) |          | 3.08 ( 2.52, 3.76)    | <.0001              |                            |
| T2                                          | 320/332 ( 96.4)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 272/306 ( 88.9) | 0.7 ( 0.5, 1.0) |          | 2.49 ( 2.10, 2.96)    | <.0001              |                            |
| T3 and above                                | 75/ 75 (100.0)    | 0.1 ( NE , NE ) |          | 65/ 73 ( 89.0)  | 0.9 ( 0.2, 1.0) |          | 3.45 ( 2.30, 5.23)    | <.0001              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                 |          |                 |                 |          |                       |                     | 0.0646                     |
| Anthracycline only                          | 81/ 82 ( 98.8)    | 0.1 ( NE , NE ) |          | 58/ 78 ( 74.4)  | 0.9 ( 0.4, 2.6) |          | 3.67 ( 2.51, 5.41)    | <.0001              |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 516/529 ( 97.5)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 470/537 ( 87.5) | 0.9 ( 0.6, 1.0) |          | 2.85 ( 2.48, 3.27)    | <.0001              |                            |
| Taxane only                                 | 191/195 ( 97.9)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 174/191 ( 91.1) | 0.5 ( 0.3, 0.8) |          | 2.42 ( 1.94, 3.02)    | <.0001              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 1/ 1 (100.0)      | 0.1 ( NE , NE ) |          | 2/ 2 (100.0)    | 1.3 ( 0.4, 2.2) |          | 5.64E8 ( 0.34, Inf )  | 0.1573              |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis

Safety Population

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <=3 positive nodes                          | 39/573 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 36/575 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.39 ( 0.88, 2.19)    | 0.1569              | 0.5796                     |
| >=4 positive nodes                          | 17/234 ( 7.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/233 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.83 ( 0.87, 4.02)    | 0.1136              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| 0 positive nodes                            | 9/184 ( 4.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 13/187 ( 7.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.98 ( 0.40, 2.28)    | 0.9594              | 0.6179                     |
| 1-3 positive nodes                          | 30/389 ( 7.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/388 ( 5.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.58 ( 0.92, 2.75)    | 0.0957              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 17/234 ( 7.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/233 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.83 ( 0.87, 4.02)    | 0.1136              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| sequential with chemotherapy                | 17/307 ( 5.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/303 ( 5.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 0.69, 2.73)    | 0.3679              | 0.7078                     |
| concurrent with chemotherapy                | 39/500 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 31/505 ( 6.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.56 ( 0.97, 2.52)    | 0.0634              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <65 years                                   | 47/721 ( 6.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 39/716 ( 5.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.47 ( 0.96, 2.26)    | 0.0749              | 0.6290                     |
| >=65 years                                  | 9/ 86 ( 10.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 92 ( 8.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.85 ( 0.70, 4.97)    | 0.1998              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| North America                               | 25/302 ( 8.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 20/272 ( 7.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.49 ( 0.83, 2.72)    | 0.1816              | 0.9861                     |
| Europe                                      | 21/381 ( 5.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 18/399 ( 4.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.54 ( 0.82, 2.92)    | 0.1767              |                            |
| Rest of the World                           | 10/124 ( 8.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/137 ( 6.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 0.55, 3.45)    | 0.4923              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| premenopausal                               | 25/421 ( 5.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 22/414 ( 5.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.33 ( 0.75, 2.38)    | 0.3242              | 0.5531                     |
| postmenopausal                              | 31/386 ( 8.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 25/394 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.69 ( 1.00, 2.90)    | 0.0482              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/100 ( 8.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.19 ( 0.01, 1.06)    | 0.0856              | 0.1199                     |
| II                                          | 25/342 ( 7.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 20/322 ( 6.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.49 ( 0.83, 2.72)    | 0.1794              |                            |
| III                                         | 18/238 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/232 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.93 ( 0.92, 4.22)    | 0.0815              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| yes                                         | 18/189 ( 9.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/217 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.11 ( 1.02, 4.50)    | 0.0410              | 0.2689                     |
| no                                          | 38/618 ( 6.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 35/591 ( 5.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.31 ( 0.83, 2.09)    | 0.2459              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <1 year                                     | 45/662 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 36/657 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.56 ( 1.00, 2.43)    | 0.0466              | 0.7690                     |
| >=1 year                                    | 11/145 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/151 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.31 ( 0.56, 3.07)    | 0.5240              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| yes                                         | 42/640 ( 6.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 31/667 ( 4.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.73 ( 1.09, 2.78)    | 0.0188              | 0.1933                     |
| no                                          | 14/167 ( 8.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/141 ( 11.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.01 ( 0.49, 2.08)    | 0.9803              |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| T1                                          | 10/261 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/268 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.74 ( 0.33, 1.60)    | 0.4582              | 0.1240                     |
| T2                                          | 25/332 ( 7.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 19/306 ( 6.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.53 ( 0.84, 2.81)    | 0.1606              |                            |
| T3 and above                                | 8/ 75 ( 10.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 73 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.34 ( 0.96, 15.31)   | 0.0596              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/ 78 ( 7.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.06, 1.84)    | 0.2760              | 0.4609                     |
| Anthracycline + Taxane                      | 37/529 ( 7.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 26/537 ( 4.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.76 ( 1.07, 2.94)    | 0.0249              |                            |
| Taxane only                                 | 17/195 ( 8.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/191 ( 7.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.45 ( 0.72, 2.94)    | 0.2964              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event (CTCAE ≥3) - Subgroup analysis  
Safety Population

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                 |          | Placebo (N=808) |             |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------------|-------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median          | (95% CI) | n/ N (%)        | Median      | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.7282                     |
| <=3 positive nodes                          | 282/573 (49.2)    | 9.1 (5.7, NE)   |          | 74/575 (12.9)   | NE (NE, NE) |          | 5.69 (4.42, 7.41)     | <.0001              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 115/234 (49.1)    | 8.0 (5.0, NE)   |          | 31/233 (13.3)   | NE (NE, NE) |          | 5.27 (3.59, 7.98)     | <.0001              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.8753                     |
| 0 positive nodes                            | 94/184 (51.1)     | 5.5 (1.8, NE)   |          | 26/187 (13.9)   | NE (NE, NE) |          | 6.11 (4.00, 9.66)     | <.0001              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 188/389 (48.3)    | 10.9 (6.5, NE)  |          | 48/388 (12.4)   | NE (NE, NE) |          | 5.53 (4.06, 7.69)     | <.0001              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 115/234 (49.1)    | 8.0 (5.0, NE)   |          | 31/233 (13.3)   | NE (NE, NE) |          | 5.27 (3.59, 7.98)     | <.0001              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.0304                     |
| sequential with chemotherapy                | 148/307 (48.2)    | 10.4 (5.0, NE)  |          | 27/303 (8.9)    | NE (NE, NE) |          | 7.88 (5.31, 12.15)    | <.0001              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 249/500 (49.8)    | 8.6 (5.8, NE)   |          | 78/505 (15.4)   | NE (NE, NE) |          | 4.76 (3.71, 6.19)     | <.0001              |                            |
| Age                                         |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.9958                     |
| <65 years                                   | 349/721 (48.4)    | 10.9 (7.1, NE)  |          | 90/716 (12.6)   | NE (NE, NE) |          | 5.58 (4.44, 7.08)     | <.0001              |                            |
| >=65 years                                  | 48/ 86 (55.8)     | 4.2 (1.5, 8.9)  |          | 15/ 92 (16.3)   | NE (NE, NE) |          | 5.90 (3.36, 10.97)    | <.0001              |                            |
| Region                                      |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.0574                     |
| North America                               | 168/302 (55.6)    | 4.9 (2.7, 8.4)  |          | 55/272 (20.2)   | NE (NE, NE) |          | 4.38 (3.25, 6.01)     | <.0001              |                            |
| Europe                                      | 166/381 (43.6)    | NE (10.2, NE)   |          | 38/399 (9.5)    | NE (NE, NE) |          | 6.37 (4.52, 9.20)     | <.0001              |                            |
| Rest of the World                           | 63/124 (50.8)     | 7.6 (3.2, NE)   |          | 12/137 (8.8)    | NE (NE, NE) |          | 8.45 (4.72, 16.50)    | <.0001              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.9211                     |
| premenopausal                               | 192/421 (45.6)    | NE (7.5, NE)    |          | 48/414 (11.6)   | NE (NE, NE) |          | 5.47 (4.02, 7.60)     | <.0001              |                            |
| postmenopausal                              | 205/386 (53.1)    | 6.2 (3.5, 10.8) |          | 57/394 (14.5)   | NE (NE, NE) |          | 5.78 (4.34, 7.84)     | <.0001              |                            |
| Stage                                       |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.7216                     |
| I                                           | 47/ 93 (50.5)     | 5.5 (1.6, NE)   |          | 15/100 (15.0)   | NE (NE, NE) |          | 5.47 (3.12, 10.17)    | <.0001              |                            |
| II                                          | 171/342 (50.0)    | 9.1 (5.6, NE)   |          | 37/322 (11.5)   | NE (NE, NE) |          | 6.35 (4.50, 9.21)     | <.0001              |                            |
| III                                         | 117/238 (49.2)    | 7.6 (4.3, NE)   |          | 32/232 (13.8)   | NE (NE, NE) |          | 5.15 (3.53, 7.76)     | <.0001              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.5208                     |
| yes                                         | 84/189 (44.4)     | NE (8.0, NE)    |          | 28/217 (12.9)   | NE (NE, NE) |          | 4.93 (3.25, 7.71)     | <.0001              |                            |
| no                                          | 313/618 (50.6)    | 7.5 (5.3, NE)   |          | 77/591 (13.0)   | NE (NE, NE) |          | 5.76 (4.51, 7.45)     | <.0001              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.0276                     |
| <1 year                                     | 327/662 (49.4)    | 8.6 (5.8, NE)   |          | 76/657 (11.6)   | NE (NE, NE) |          | 6.28 (4.92, 8.12)     | <.0001              |                            |
| >=1 year                                    | 70/145 (48.3)     | 11.6 (3.8, NE)  |          | 29/151 (19.2)   | NE (NE, NE) |          | 3.69 (2.41, 5.79)     | <.0001              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.5641                     |
| yes                                         | 307/640 (48.0)    | 10.8 (7.4, NE)  |          | 81/667 (12.1)   | NE (NE, NE) |          | 5.75 (4.52, 7.39)     | <.0001              |                            |
| no                                          | 90/167 (53.9)     | 5.6 (2.0, NE)   |          | 24/141 (17.0)   | NE (NE, NE) |          | 4.87 (3.15, 7.83)     | <.0001              |                            |
| T-stage                                     |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.1771                     |
| T1                                          | 128/261 (49.0)    | 8.4 (4.4, NE)   |          | 42/268 (15.7)   | NE (NE, NE) |          | 4.58 (3.26, 6.58)     | <.0001              |                            |
| T2                                          | 168/332 (50.6)    | 8.0 (5.3, NE)   |          | 31/306 (10.1)   | NE (NE, NE) |          | 7.44 (5.14, 11.13)    | <.0001              |                            |
| T3 and above                                | 35/ 75 (46.7)     | NE (1.2, NE)    |          | 11/ 73 (15.1)   | NE (NE, NE) |          | 4.41 (2.30, 9.12)     | <.0001              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                 |          |                 |             |          |                       |                     | 0.2917                     |
| Anthracycline only                          | 42/ 82 (51.2)     | 4.9 (2.0, NE)   |          | 11/ 78 (14.1)   | NE (NE, NE) |          | 5.82 (3.09, 11.94)    | <.0001              |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 247/529 (46.7)    | NE (7.6, NE)    |          | 54/537 (10.1)   | NE (NE, NE) |          | 6.51 (4.89, 8.83)     | <.0001              |                            |
| Taxane only                                 | 108/195 (55.4)    | 5.5 (1.8, 9.0)  |          | 40/191 (20.9)   | NE (NE, NE) |          | 4.30 (3.01, 6.27)     | <.0001              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 (0.0)        | NE (NE, NE)     |          | 0/ 2 (0.0)      | NE (NE, NE) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                 |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median          | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| Nodal-Status                                |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1504                  |
| <=3 positive nodes                          | 175/573 ( 30.5)   | NE ( NE , NE )  |          | 26/575 ( 4.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 8.29 ( 5.59, 12.80)   | <.0001           |                         |
| >=4 positive nodes                          | 46/234 ( 19.7)    | NE ( NE , NE )  |          | 11/233 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.69 ( 2.52, 9.54)    | <.0001           |                         |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2973                  |
| 0 positive nodes                            | 70/184 ( 38.0)    | NE ( NE , NE )  |          | 10/187 ( 5.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 9.51 ( 5.13, 19.66)   | <.0001           |                         |
| 1-3 positive nodes                          | 105/389 ( 27.0)   | NE ( NE , NE )  |          | 16/388 ( 4.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 7.72 ( 4.70, 13.58)   | <.0001           |                         |
| >=4 positive nodes                          | 46/234 ( 19.7)    | NE ( NE , NE )  |          | 11/233 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.69 ( 2.52, 9.54)    | <.0001           |                         |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5471                  |
| sequential with chemotherapy                | 83/307 ( 27.0)    | NE ( NE , NE )  |          | 12/303 ( 4.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 8.20 ( 4.66, 15.81)   | <.0001           |                         |
| concurrent with chemotherapy                | 138/500 ( 27.6)   | NE ( NE , NE )  |          | 25/505 ( 5.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.63 ( 4.42, 10.40)   | <.0001           |                         |
| Age                                         |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4398                  |
| <65 years                                   | 182/721 ( 25.2)   | NE ( NE , NE )  |          | 31/716 ( 4.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.86 ( 4.76, 10.23)   | <.0001           |                         |
| >=65 years                                  | 39/ 86 ( 45.3)    | NE ( 4.2, NE )  |          | 6/ 92 ( 6.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.82 ( 4.47, 25.90)   | <.0001           |                         |
| Region                                      |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8919                  |
| North America                               | 104/302 ( 34.4)   | NE ( NE , NE )  |          | 15/272 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 7.84 ( 4.71, 14.03)   | <.0001           |                         |
| Europe                                      | 94/381 ( 24.7)    | NE ( NE , NE )  |          | 18/399 ( 4.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.43 ( 3.98, 11.00)   | <.0001           |                         |
| Rest of the World                           | 23/124 ( 18.5)    | NE ( NE , NE )  |          | 4/137 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.11 ( 2.73, 24.25)   | <.0001           |                         |
| Menopausal Status                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4203                  |
| premenopausal                               | 98/421 ( 23.3)    | NE ( NE , NE )  |          | 18/414 ( 4.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.17 ( 3.83, 10.53)   | <.0001           |                         |
| postmenopausal                              | 123/386 ( 31.9)   | NE ( NE , NE )  |          | 19/394 ( 4.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 8.26 ( 5.23, 13.84)   | <.0001           |                         |
| Stage                                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4252                  |
| I                                           | 38/ 93 ( 40.9)    | NE ( 5.0, NE )  |          | 5/100 ( 5.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.80 ( 4.66, 31.41)  | <.0001           |                         |
| II                                          | 103/342 ( 30.1)   | NE ( NE , NE )  |          | 15/322 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 7.90 ( 4.75, 14.15)   | <.0001           |                         |
| III                                         | 58/238 ( 24.4)    | NE ( NE , NE )  |          | 12/232 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.47 ( 3.05, 10.70)   | <.0001           |                         |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9136                  |
| yes                                         | 44/189 ( 23.3)    | NE ( NE , NE )  |          | 8/217 ( 3.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.43 ( 3.70, 17.06)   | <.0001           |                         |
| no                                          | 177/618 ( 28.6)   | NE ( NE , NE )  |          | 29/591 ( 4.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 7.01 ( 4.82, 10.60)   | <.0001           |                         |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8434                  |
| <1 year                                     | 178/662 ( 26.9)   | NE ( NE , NE )  |          | 30/657 ( 4.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 7.00 ( 4.83, 10.51)   | <.0001           |                         |
| >=1 year                                    | 43/145 ( 29.7)    | NE ( NE , NE )  |          | 7/151 ( 4.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.88 ( 3.78, 19.18)   | <.0001           |                         |
| Prior radiotherapy                          |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2972                  |
| yes                                         | 170/640 ( 26.6)   | NE ( NE , NE )  |          | 32/667 ( 4.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.56 ( 4.56, 9.74)    | <.0001           |                         |
| no                                          | 51/167 ( 30.5)    | NE ( NE , NE )  |          | 5/141 ( 3.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.67 ( 4.69, 30.69)  | <.0001           |                         |
| T-stage                                     |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7326                  |
| T1                                          | 80/261 ( 30.7)    | NE ( NE , NE )  |          | 12/268 ( 4.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 8.42 ( 4.77, 16.27)   | <.0001           |                         |
| T2                                          | 91/332 ( 27.4)    | NE ( NE , NE )  |          | 16/306 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.16 ( 3.73, 10.87)   | <.0001           |                         |
| T3 and above                                | 25/ 75 ( 33.3)    | NE ( NE , NE )  |          | 4/ 73 ( 5.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.81 ( 3.03, 26.56)   | <.0001           |                         |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3368                  |
| Anthracycline only                          | 32/ 82 ( 39.0)    | NE ( 5.1, NE )  |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 38.58 ( 8.30, 686.39) | <.0001           |                         |
| Anthracycline + Taxane                      | 123/529 ( 23.3)   | NE ( NE , NE )  |          | 24/537 ( 4.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.05 ( 3.99, 9.60)    | <.0001           |                         |
| Taxane only                                 | 65/195 ( 33.3)    | NE ( NE , NE )  |          | 12/191 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.62 ( 3.71, 12.89)   | <.0001           |                         |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 1/ 1 (100.0)      | 2.1 ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Median calculated using Kaplan-Meier method.  
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.  
2-sided log-rank test was used.  
p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of Interest - Gastrointestinal Toxicities - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                 |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median          | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| Nodal-Status                                |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3856                  |
| <=3 positive nodes                          | 545/573 ( 95.1)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 207/575 ( 36.0) | NE ( NE , NE ) |          | 7.78 ( 6.54, 9.28)    | <.0001           |                         |
| >=4 positive nodes                          | 219/234 ( 93.6)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 94/233 ( 40.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 7.04 ( 5.41, 9.22)    | <.0001           |                         |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5131                  |
| 0 positive nodes                            | 178/184 ( 96.7)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 67/187 ( 35.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 8.92 ( 6.54, 12.28)   | <.0001           |                         |
| 1-3 positive nodes                          | 367/389 ( 94.3)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 140/388 ( 36.1) | NE ( NE , NE ) |          | 7.33 ( 5.95, 9.07)    | <.0001           |                         |
| >=4 positive nodes                          | 219/234 ( 93.6)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 94/233 ( 40.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 7.04 ( 5.41, 9.22)    | <.0001           |                         |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7683                  |
| sequential with chemotherapy                | 284/307 ( 92.5)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 110/303 ( 36.3) | NE ( NE , NE ) |          | 6.89 ( 5.45, 8.76)    | <.0001           |                         |
| concurrent with chemotherapy                | 480/500 ( 96.0)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 191/505 ( 37.8) | NE ( NE , NE ) |          | 8.10 ( 6.73, 9.77)    | <.0001           |                         |
| Age                                         |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6738                  |
| <65 years                                   | 683/721 ( 94.7)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 264/716 ( 36.9) | NE ( NE , NE ) |          | 7.62 ( 6.53, 8.91)    | <.0001           |                         |
| >=65 years                                  | 81/ 86 ( 94.2)    | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 37/ 92 ( 40.2)  | NE ( 8.5, NE ) |          | 6.96 ( 4.58, 10.78)   | <.0001           |                         |
| Region                                      |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3596                  |
| North America                               | 286/302 ( 94.7)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 104/272 ( 38.2) | NE ( NE , NE ) |          | 6.67 ( 5.25, 8.53)    | <.0001           |                         |
| Europe                                      | 356/381 ( 93.4)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 130/399 ( 32.6) | NE ( NE , NE ) |          | 8.30 ( 6.69, 10.35)   | <.0001           |                         |
| Rest of the World                           | 122/124 ( 98.4)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 67/137 ( 48.9)  | NE ( 3.7, NE ) |          | 8.88 ( 6.24, 12.72)   | <.0001           |                         |
| Menopausal Status                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1975                  |
| premenopausal                               | 400/421 ( 95.0)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 166/414 ( 40.1) | NE ( NE , NE ) |          | 7.02 ( 5.77, 8.59)    | <.0001           |                         |
| postmenopausal                              | 364/386 ( 94.3)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 135/394 ( 34.3) | NE ( NE , NE ) |          | 8.16 ( 6.60, 10.15)   | <.0001           |                         |
| Stage                                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6395                  |
| I                                           | 91/ 93 ( 97.8)    | 0.1 ( NE , NE ) |          | 37/100 ( 37.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 8.82 ( 5.76, 13.78)   | <.0001           |                         |
| II                                          | 324/342 ( 94.7)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 121/322 ( 37.6) | NE ( NE , NE ) |          | 7.24 ( 5.79, 9.11)    | <.0001           |                         |
| III                                         | 225/238 ( 94.5)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 91/232 ( 39.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 7.22 ( 5.55, 9.48)    | <.0001           |                         |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4246                  |
| yes                                         | 179/189 ( 94.7)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 73/217 ( 33.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 8.41 ( 6.28, 11.38)   | <.0001           |                         |
| no                                          | 585/618 ( 94.7)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 228/591 ( 38.6) | NE ( NE , NE ) |          | 7.25 ( 6.14, 8.59)    | <.0001           |                         |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0862                  |
| <1 year                                     | 628/662 ( 94.9)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 233/657 ( 35.5) | NE ( NE , NE ) |          | 7.94 ( 6.75, 9.37)    | <.0001           |                         |
| >=1 year                                    | 136/145 ( 93.8)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 68/151 ( 45.0)  | NE ( 7.3, NE ) |          | 6.11 ( 4.45, 8.46)    | <.0001           |                         |
| Prior radiotherapy                          |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9943                  |
| yes                                         | 605/640 ( 94.5)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 249/667 ( 37.3) | NE ( NE , NE ) |          | 7.64 ( 6.50, 8.99)    | <.0001           |                         |
| no                                          | 159/167 ( 95.2)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 52/141 ( 36.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 7.20 ( 5.17, 10.18)   | <.0001           |                         |
| T-stage                                     |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0314                  |
| T1                                          | 255/261 ( 97.7)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 97/268 ( 36.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 9.42 ( 7.25, 12.35)   | <.0001           |                         |
| T2                                          | 307/332 ( 92.5)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 123/306 ( 40.2) | NE ( NE , NE ) |          | 6.05 ( 4.85, 7.59)    | <.0001           |                         |
| T3 and above                                | 73/ 75 ( 97.3)    | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 26/ 73 ( 35.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 9.15 ( 5.59, 15.40)   | <.0001           |                         |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4077                  |
| Anthracycline only                          | 78/ 82 ( 95.1)    | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 32/ 78 ( 41.0)  | NE ( 8.0, NE ) |          | 8.30 ( 5.19, 13.63)   | <.0001           |                         |
| Anthracycline + Taxane                      | 502/529 ( 94.9)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 192/537 ( 35.8) | NE ( NE , NE ) |          | 8.08 ( 6.75, 9.72)    | <.0001           |                         |
| Taxane only                                 | 183/195 ( 93.8)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 77/191 ( 40.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 6.10 ( 4.60, 8.16)    | <.0001           |                         |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 1/ 1 (100.0)      | 0.1 ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Median calculated using Kaplan-Meier method.  
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.  
2-sided log-rank test was used.  
p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of Interest - Dermatologic Toxicities - Subgroup analysis

Safety Population

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                 |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median          | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.4541                     |
| <=3 positive nodes                          | 194/573 ( 33.9)   | NE ( NE , NE )  |          | 130/575 ( 22.6) | NE ( NE , NE ) |          | 1.98 ( 1.59, 2.49)    | <.0001              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 80/234 ( 34.2)    | NE ( NE , NE )  |          | 43/233 ( 18.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.35 ( 1.63, 3.44)    | <.0001              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.7745                     |
| 0 positive nodes                            | 66/184 ( 35.9)    | NE ( 5.3, NE )  |          | 49/187 ( 26.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.10 ( 1.45, 3.08)    | <.0001              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 128/389 ( 32.9)   | NE ( NE , NE )  |          | 81/388 ( 20.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.97 ( 1.49, 2.61)    | <.0001              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 80/234 ( 34.2)    | NE ( NE , NE )  |          | 43/233 ( 18.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.35 ( 1.63, 3.44)    | <.0001              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.3235                     |
| sequential with chemotherapy                | 97/307 ( 31.6)    | NE ( NE , NE )  |          | 53/303 ( 17.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 1.72, 3.38)    | <.0001              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 177/500 ( 35.4)   | NE ( NE , NE )  |          | 120/505 ( 23.8) | NE ( NE , NE ) |          | 1.93 ( 1.53, 2.44)    | <.0001              |                            |
| Age                                         |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.0811                     |
| <65 years                                   | 249/721 ( 34.5)   | NE ( NE , NE )  |          | 146/716 ( 20.4) | NE ( NE , NE ) |          | 2.21 ( 1.80, 2.71)    | <.0001              |                            |
| >=65 years                                  | 25/ 86 ( 29.1)    | NE ( 5.8, NE )  |          | 27/ 92 ( 29.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.36 ( 0.78, 2.36)    | 0.2718              |                            |
| Region                                      |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6402                     |
| North America                               | 103/302 ( 34.1)   | NE ( NE , NE )  |          | 56/272 ( 20.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.63, 3.15)    | <.0001              |                            |
| Europe                                      | 110/381 ( 28.9)   | NE ( NE , NE )  |          | 77/399 ( 19.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.88 ( 1.41, 2.53)    | <.0001              |                            |
| Rest of the World                           | 61/124 ( 49.2)    | 9.7 ( 4.3, NE ) |          | 40/137 ( 29.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.27 ( 1.53, 3.42)    | <.0001              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9166                     |
| premenopausal                               | 141/421 ( 33.5)   | NE ( NE , NE )  |          | 84/414 ( 20.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.08 ( 1.59, 2.74)    | <.0001              |                            |
| postmenopausal                              | 133/386 ( 34.5)   | NE ( NE , NE )  |          | 89/394 ( 22.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.08 ( 1.59, 2.74)    | <.0001              |                            |
| Stage                                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.4508                     |
| I                                           | 28/ 93 ( 30.1)    | NE ( 6.9, NE )  |          | 28/100 ( 28.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.55 ( 0.91, 2.64)    | 0.1032              |                            |
| II                                          | 124/342 ( 36.3)   | NE (11.6, NE )  |          | 77/322 ( 23.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.00 ( 1.51, 2.67)    | <.0001              |                            |
| III                                         | 77/238 ( 32.4)    | NE ( NE , NE )  |          | 42/232 ( 18.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.28 ( 1.57, 3.35)    | <.0001              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.8980                     |
| yes                                         | 62/189 ( 32.8)    | NE ( NE , NE )  |          | 44/217 ( 20.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.12 ( 1.44, 3.14)    | 0.0001              |                            |
| no                                          | 212/618 ( 34.3)   | NE ( NE , NE )  |          | 129/591 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) |          | 2.05 ( 1.65, 2.56)    | <.0001              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.7981                     |
| <1 year                                     | 221/662 ( 33.4)   | NE ( NE , NE )  |          | 139/657 ( 21.2) | NE ( NE , NE ) |          | 2.05 ( 1.66, 2.54)    | <.0001              |                            |
| >=1 year                                    | 53/145 ( 36.6)    | NE ( 7.3, NE )  |          | 34/151 ( 22.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.20 ( 1.43, 3.43)    | 0.0003              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.2469                     |
| yes                                         | 218/640 ( 34.1)   | NE ( NE , NE )  |          | 148/667 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) |          | 1.98 ( 1.61, 2.44)    | <.0001              |                            |
| no                                          | 56/167 ( 33.5)    | NE (10.3, NE )  |          | 25/141 ( 17.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.61 ( 1.65, 4.27)    | <.0001              |                            |
| T-stage                                     |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.7123                     |
| T1                                          | 84/261 ( 32.2)    | NE ( NE , NE )  |          | 59/268 ( 22.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.94 ( 1.39, 2.72)    | <.0001              |                            |
| T2                                          | 120/332 ( 36.1)   | NE ( NE , NE )  |          | 72/306 ( 23.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.97 ( 1.47, 2.65)    | <.0001              |                            |
| T3 and above                                | 24/ 75 ( 32.0)    | NE (11.5, NE )  |          | 13/ 73 ( 17.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.24, 4.90)    | 0.0088              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                     | 0.3817                     |
| Anthracycline only                          | 19/ 82 ( 23.2)    | NE ( NE , NE )  |          | 12/ 78 ( 15.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.01 ( 0.98, 4.28)    | 0.0543              |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 187/529 ( 35.3)   | NE ( NE , NE )  |          | 104/537 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) |          | 2.36 ( 1.86, 3.01)    | <.0001              |                            |
| Taxane only                                 | 68/195 ( 34.9)    | NE (11.6, NE )  |          | 57/191 ( 29.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.56 ( 1.09, 2.23)    | 0.0134              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE )  |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of Interest - Hepatotoxicity - Subgroup analysis  
Safety Population

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <=3 positive nodes                          | 67/573 ( 11.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/575 ( 5.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.67 ( 1.76, 4.15)    | <.0001              | 0.4801                     |
| >=4 positive nodes                          | 30/234 ( 12.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/233 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 1.16, 3.84)    | 0.0142              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| 0 positive nodes                            | 17/184 ( 9.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/187 ( 5.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.29 ( 1.06, 5.23)    | 0.0340              | 0.6838                     |
| 1-3 positive nodes                          | 50/389 ( 12.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/388 ( 5.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.85 ( 1.74, 4.85)    | <.0001              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 30/234 ( 12.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/233 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 1.16, 3.84)    | 0.0142              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| sequential with chemotherapy                | 42/307 ( 13.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/303 ( 5.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.96 ( 1.73, 5.28)    | <.0001              | 0.4836                     |
| concurrent with chemotherapy                | 55/500 ( 11.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 30/505 ( 5.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.18 ( 1.41, 3.45)    | 0.0004              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <65 years                                   | 88/721 ( 12.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 42/716 ( 5.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.48 ( 1.73, 3.62)    | <.0001              | 0.8336                     |
| >=65 years                                  | 9/ 86 ( 10.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/ 92 ( 6.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.58 ( 0.92, 7.80)    | 0.0661              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| North America                               | 35/302 ( 11.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/272 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.24 ( 1.27, 4.10)    | 0.0052              | 0.9447                     |
| Europe                                      | 49/381 ( 12.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/399 ( 6.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.67 ( 1.66, 4.43)    | <.0001              |                            |
| Rest of the World                           | 13/124 ( 10.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 7/137 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.32 ( 0.95, 6.18)    | 0.0648              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| premenopausal                               | 58/421 ( 13.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 20/414 ( 4.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.41 ( 2.09, 5.81)    | <.0001              | 0.0601                     |
| postmenopausal                              | 39/386 ( 10.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 28/394 ( 7.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.77 ( 1.09, 2.91)    | 0.0198              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| I                                           | 7/ 93 ( 7.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/100 ( 6.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.50 ( 0.49, 4.67)    | 0.4691              | 0.2007                     |
| II                                          | 48/342 ( 14.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/322 ( 5.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.31 ( 1.94, 5.94)    | <.0001              |                            |
| III                                         | 31/238 ( 13.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/232 ( 9.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.74 ( 1.01, 3.08)    | 0.0470              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| yes                                         | 15/189 ( 7.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/217 ( 4.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.06 ( 0.93, 4.74)    | 0.0717              | 0.6580                     |
| no                                          | 82/618 ( 13.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 38/591 ( 6.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.53 ( 1.73, 3.75)    | <.0001              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <1 year                                     | 83/662 ( 12.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 36/657 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.81 ( 1.92, 4.21)    | <.0001              | 0.1443                     |
| >=1 year                                    | 14/145 ( 9.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/151 ( 7.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.44 ( 0.66, 3.17)    | 0.3573              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| yes                                         | 79/640 ( 12.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 41/667 ( 6.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.66, 3.55)    | <.0001              | 0.7893                     |
| no                                          | 18/167 ( 10.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 7/141 ( 5.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.81 ( 1.22, 7.24)    | 0.0161              |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| T1                                          | 32/261 ( 12.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/268 ( 7.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.12 ( 1.21, 3.82)    | 0.0081              | 0.6926                     |
| T2                                          | 41/332 ( 12.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/306 ( 4.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.04 ( 1.72, 5.68)    | 0.0001              |                            |
| T3 and above                                | 13/ 75 ( 17.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 73 ( 11.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.11 ( 0.88, 5.36)    | 0.0908              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| Anthracycline only                          | 10/ 82 ( 12.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.95 ( 2.45, 238.46) | 0.0018              | 0.3854                     |
| Anthracycline + Taxane                      | 67/529 ( 12.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 34/537 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 1.60, 3.66)    | <.0001              |                            |
| Taxane only                                 | 20/195 ( 10.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/191 ( 6.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.81 ( 0.91, 3.74)    | 0.0918              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of Interest - Cardiac Toxicities - Subgroup analysis

Safety Population

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6313                     |
| <=3 positive nodes                          | 58/573 ( 10.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 83/575 ( 14.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.90 ( 0.64, 1.26)    | 0.5540              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 24/234 ( 10.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 26/233 ( 11.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.03 ( 0.59, 1.80)    | 0.9156              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.8806                     |
| 0 positive nodes                            | 21/184 ( 11.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 33/187 ( 17.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.02 ( 0.58, 1.76)    | 0.9380              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 37/389 ( 9.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 50/388 ( 12.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.88 ( 0.57, 1.34)    | 0.5567              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 24/234 ( 10.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 26/233 ( 11.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.03 ( 0.59, 1.80)    | 0.9156              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.2369                     |
| sequential with chemotherapy                | 20/307 ( 6.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 35/303 ( 11.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.70 ( 0.40, 1.20)    | 0.1990              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 62/500 ( 12.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 74/505 ( 14.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.04 ( 0.74, 1.46)    | 0.8234              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6943                     |
| <65 years                                   | 74/721 ( 10.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 93/716 ( 13.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.95 ( 0.70, 1.29)    | 0.7657              |                            |
| >=65 years                                  | 8/ 86 ( 9.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 16/ 92 ( 17.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.34, 1.91)    | 0.6823              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.3250                     |
| North America                               | 41/302 ( 13.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 42/272 ( 15.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.16 ( 0.75, 1.79)    | 0.4911              |                            |
| Europe                                      | 32/381 ( 8.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 49/399 ( 12.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.53, 1.30)    | 0.4307              |                            |
| Rest of the World                           | 9/124 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 18/137 ( 13.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.26, 1.33)    | 0.2282              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.4729                     |
| premenopausal                               | 39/421 ( 9.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 54/414 ( 13.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.55, 1.26)    | 0.3968              |                            |
| postmenopausal                              | 43/386 ( 11.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 55/394 ( 14.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.04 ( 0.70, 1.55)    | 0.8367              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.8926                     |
| I                                           | 10/ 93 ( 10.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/100 ( 15.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.07 ( 0.46, 2.37)    | 0.8688              |                            |
| II                                          | 36/342 ( 10.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 51/322 ( 15.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.55, 1.31)    | 0.4753              |                            |
| III                                         | 23/238 ( 9.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 29/232 ( 12.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.88 ( 0.50, 1.52)    | 0.6469              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.3352                     |
| yes                                         | 20/189 ( 10.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/217 ( 11.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.19 ( 0.65, 2.15)    | 0.5714              |                            |
| no                                          | 62/618 ( 10.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 85/591 ( 14.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.62, 1.19)    | 0.3555              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.5724                     |
| <1 year                                     | 67/662 ( 10.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 85/657 ( 12.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.97 ( 0.70, 1.33)    | 0.8288              |                            |
| >=1 year                                    | 15/145 ( 10.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/151 ( 15.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.80 ( 0.41, 1.50)    | 0.4859              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6701                     |
| yes                                         | 64/640 ( 10.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 85/667 ( 12.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.95 ( 0.69, 1.32)    | 0.7689              |                            |
| no                                          | 18/167 ( 10.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/141 ( 17.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.83 ( 0.44, 1.53)    | 0.5510              |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.2111                     |
| T1                                          | 30/261 ( 11.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 34/268 ( 12.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.19 ( 0.72, 1.94)    | 0.4960              |                            |
| T2                                          | 29/332 ( 8.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 49/306 ( 16.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.65 ( 0.41, 1.03)    | 0.0682              |                            |
| T3 and above                                | 8/ 75 ( 10.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/ 73 ( 16.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.81 ( 0.32, 1.96)    | 0.6397              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9450                     |
| Anthracycline only                          | 6/ 82 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/ 78 ( 14.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.67 ( 0.23, 1.78)    | 0.4354              |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 54/529 ( 10.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 67/537 ( 12.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.98 ( 0.68, 1.40)    | 0.8954              |                            |
| Taxane only                                 | 22/195 ( 11.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/191 ( 16.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.91 ( 0.52, 1.57)    | 0.7446              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of Interest - Hematologic Toxicities - Subgroup analysis  
Safety Population

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6508                     |
| <=3 positive nodes                          | 37/573 ( 6.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/575 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.84 ( 1.60, 5.25)    | 0.0003              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 16/234 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/233 ( 3.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.30 ( 1.01, 5.67)    | 0.0483              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.5301                     |
| 0 positive nodes                            | 6/184 ( 3.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/187 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.61 ( 0.48, 5.66)    | 0.4301              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 31/389 ( 8.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/388 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.33 ( 1.72, 6.94)    | 0.0003              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 16/234 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/233 ( 3.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.30 ( 1.01, 5.67)    | 0.0483              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.4567                     |
| sequential with chemotherapy                | 13/307 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/303 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.99 ( 1.41, 14.21)   | 0.0090              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 40/500 ( 8.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 20/505 ( 4.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.43, 4.21)    | 0.0009              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.3241                     |
| <65 years                                   | 48/721 ( 6.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/716 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.45 ( 1.50, 4.09)    | 0.0003              |                            |
| >=65 years                                  | 5/ 86 ( 5.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.91 ( 1.41,172.07)   | 0.0176              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9304                     |
| North America                               | 32/302 ( 10.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/272 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.44 ( 1.34, 4.65)    | 0.0033              |                            |
| Europe                                      | 11/381 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/399 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.78 ( 1.01, 8.85)    | 0.0481              |                            |
| Rest of the World                           | 10/124 ( 8.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/137 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.09 ( 1.03, 11.29)   | 0.0443              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.3277                     |
| premenopausal                               | 26/421 ( 6.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/414 ( 3.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.06 ( 1.09, 4.07)    | 0.0256              |                            |
| postmenopausal                              | 27/386 ( 7.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/394 ( 2.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.65 ( 1.82, 7.95)    | 0.0002              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.1145                     |
| I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/100 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.09, 3.57)    | 0.6683              |                            |
| II                                          | 23/342 ( 6.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/322 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.25 ( 1.84, 11.52)   | 0.0006              |                            |
| III                                         | 16/238 ( 6.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/232 ( 4.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.86 ( 0.85, 4.24)    | 0.1199              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.5415                     |
| yes                                         | 17/189 ( 9.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/217 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.46 ( 1.49, 8.96)    | 0.0033              |                            |
| no                                          | 36/618 ( 5.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/591 ( 2.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.37, 4.40)    | 0.0021              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.4413                     |
| <1 year                                     | 46/662 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 19/657 ( 2.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.87 ( 1.71, 5.02)    | <.0001              |                            |
| >=1 year                                    | 7/145 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/151 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.84 ( 0.58, 6.22)    | 0.2937              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.3759                     |
| yes                                         | 47/640 ( 7.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 20/667 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.94 ( 1.77, 5.07)    | <.0001              |                            |
| no                                          | 6/167 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/141 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.55 ( 0.44, 6.09)    | 0.4949              |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.3792                     |
| T1                                          | 18/261 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/268 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.78 ( 1.25, 6.80)    | 0.0122              |                            |
| T2                                          | 20/332 ( 6.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/306 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.74 ( 1.25, 6.62)    | 0.0123              |                            |
| T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 73 ( 5.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.90 ( 0.18, 4.12)    | 0.8940              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9981                     |
| Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 37/529 ( 7.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/537 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.60 ( 1.49, 4.74)    | 0.0007              |                            |
| Taxane only                                 | 16/195 ( 8.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/191 ( 3.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.79 ( 1.19, 7.29)    | 0.0186              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of Interest - Torsade de Pointes/QT Prolongation - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.4493                     |
| <=3 positive nodes                          | 33/573 ( 5.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 42/575 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.95 ( 0.60, 1.49)    | 0.8172              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 11/234 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 18/233 ( 7.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.30, 1.39)    | 0.2813              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6340                     |
| 0 positive nodes                            | 8/184 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 14/187 ( 7.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.80 ( 0.32, 1.88)    | 0.6169              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 25/389 ( 6.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 28/388 ( 7.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.02 ( 0.59, 1.75)    | 0.9456              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 11/234 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 18/233 ( 7.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.30, 1.39)    | 0.2813              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9878                     |
| sequential with chemotherapy                | 17/307 ( 5.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/303 ( 7.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.88 ( 0.46, 1.64)    | 0.6936              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 27/500 ( 5.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 37/505 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.51, 1.37)    | 0.4839              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.8009                     |
| <65 years                                   | 41/721 ( 5.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 54/716 ( 7.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.57, 1.29)    | 0.4601              |                            |
| >=65 years                                  | 3/ 86 ( 3.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/ 92 ( 6.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.85 ( 0.18, 3.27)    | 0.8227              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6031                     |
| North America                               | 20/302 ( 6.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 25/272 ( 9.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.46, 1.52)    | 0.5672              |                            |
| Europe                                      | 19/381 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 31/399 ( 7.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.76 ( 0.42, 1.33)    | 0.3411              |                            |
| Rest of the World                           | 5/124 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/137 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.51 ( 0.40, 6.10)    | 0.5372              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.4189                     |
| premenopausal                               | 30/421 ( 7.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 35/414 ( 8.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.96 ( 0.58, 1.56)    | 0.8590              |                            |
| postmenopausal                              | 14/386 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 25/394 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.34, 1.30)    | 0.2490              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.7372                     |
| I                                           | 6/ 93 ( 6.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/100 ( 8.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.11 ( 0.36, 3.22)    | 0.8437              |                            |
| II                                          | 19/342 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 27/322 ( 8.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.43, 1.40)    | 0.4086              |                            |
| III                                         | 12/238 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 21/232 ( 9.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.29, 1.23)    | 0.1739              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.1285                     |
| yes                                         | 13/189 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/217 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.46 ( 0.66, 3.25)    | 0.3418              |                            |
| no                                          | 31/618 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 48/591 ( 8.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.72 ( 0.45, 1.12)    | 0.1463              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.2810                     |
| <1 year                                     | 39/662 ( 5.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 48/657 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.93 ( 0.61, 1.43)    | 0.7543              |                            |
| >=1 year                                    | 5/145 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 12/151 ( 7.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.52 ( 0.17, 1.41)    | 0.2131              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9254                     |
| yes                                         | 32/640 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 46/667 ( 6.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.53, 1.32)    | 0.4566              |                            |
| no                                          | 12/167 ( 7.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/141 ( 9.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.85 ( 0.38, 1.84)    | 0.6713              |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.4801                     |
| T1                                          | 14/261 ( 5.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 22/268 ( 8.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.39, 1.51)    | 0.4684              |                            |
| T2                                          | 15/332 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 27/306 ( 8.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.30, 1.07)    | 0.0826              |                            |
| T3 and above                                | 7/ 75 ( 9.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/ 73 ( 9.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.22 ( 0.42, 3.59)    | 0.7075              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6611                     |
| Anthracycline only                          | 5/ 82 ( 6.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 78 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.95 ( 0.47, 9.56)    | 0.3558              |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 29/529 ( 5.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 43/537 ( 8.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.48, 1.24)    | 0.2938              |                            |
| Taxane only                                 | 10/195 ( 5.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/191 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.83 ( 0.36, 1.86)    | 0.6522              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.  
Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.  
2-sided log-rank test was used.  
p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of Interest - Nephrotoxicity - Subgroup analysis  
Safety Population

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9320                     |
| <=3 positive nodes                          | 13/573 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/575 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.05 ( 1.43, 14.39)   | 0.0083              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.53 ( 0.67, 88.60)   | 0.1384              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9669                     |
| 0 positive nodes                            | 2/184 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/187 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 11/389 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/388 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.24 ( 1.11, 11.71)   | 0.0333              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.53 ( 0.67, 88.60)   | 0.1384              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.8694                     |
| sequential with chemotherapy                | 4/307 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.07 ( 0.75, 99.28)   | 0.1066              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 13/500 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/505 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.91 ( 1.38, 13.90)   | 0.0103              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.8541                     |
| <65 years                                   | 9/721 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/716 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.50 ( 1.41, 36.09)   | 0.0143              |                            |
| >=65 years                                  | 8/ 86 ( 9.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 92 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.17 ( 1.19, 19.29)   | 0.0241              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.6488                     |
| North America                               | 11/302 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/272 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.45 ( 1.39, 19.70)   | 0.0123              |                            |
| Europe                                      | 5/381 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.49 ( 0.88,105.23)   | 0.0805              |                            |
| Rest of the World                           | 1/124 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.31 ( 0.05, 33.10)   | 0.8481              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9894                     |
| premenopausal                               | 4/421 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/414 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| postmenopausal                              | 13/386 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/394 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.38 ( 1.27, 10.57)   | 0.0142              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9391                     |
| I                                           | 0/ 93 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| II                                          | 10/342 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.65 ( 2.22,213.97)  | 0.0030              |                            |
| III                                         | 6/238 ( 2.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.90 ( 1.18,130.49)   | 0.0378              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.0557                     |
| yes                                         | 2/189 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/217 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.87 ( 0.11, 5.27)    | 0.8796              |                            |
| no                                          | 15/618 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/591 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.88 ( 2.50, 56.40)   | 0.0005              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9873                     |
| <1 year                                     | 15/662 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/657 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.61 ( 1.39, 11.10)   | 0.0080              |                            |
| >=1 year                                    | 2/145 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9879                     |
| yes                                         | 15/640 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/667 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.76 ( 1.45, 11.58)   | 0.0059              |                            |
| no                                          | 2/167 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9965                     |
| T1                                          | 6/261 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.41 ( 1.26,140.34)   | 0.0301              |                            |
| T2                                          | 8/332 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.19 ( 1.68,170.49)   | 0.0110              |                            |
| T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     | 0.9211                     |
| Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 7/529 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/537 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.80 ( 0.78, 13.00)   | 0.1199              |                            |
| Taxane only                                 | 9/195 ( 4.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.60 ( 1.44, 36.85)   | 0.0134              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of Interest - Pulmonary Toxicity - Subgroup analysis

Safety Population

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                     |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <=3 positive nodes                          | 3/573 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/575 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.27 ( 0.55, 86.24)   | 0.1708              | 0.9998                     |
| >=4 positive nodes                          | 0/234 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| 0 positive nodes                            | 1/184 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/187 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  | 1.0000                     |
| 1-3 positive nodes                          | 2/389 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.60 ( 0.25, 56.02)   | 0.4169              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 0/234 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| sequential with chemotherapy                | 3/307 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/303 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  | 0.9936                     |
| concurrent with chemotherapy                | 0/500 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/505 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <65 years                                   | 2/721 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/716 ( 0.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.61 ( 0.25, 56.23)   | 0.4148              | 0.9950                     |
| >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| North America                               | 1/302 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/272 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  | 1.0000                     |
| Europe                                      | 2/381 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/399 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Rest of the World                           | 0/124 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| premenopausal                               | 1/421 ( 0.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/414 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  | 0.9949                     |
| postmenopausal                              | 2/386 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/394 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.07 ( 0.29, 66.08)   | 0.3344              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| I                                           | 0/ 93 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  | 1.0000                     |
| II                                          | 2/342 ( 0.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.57 ( 0.25, 55.18)   | 0.4248              |                            |
| III                                         | 0/238 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/232 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| yes                                         | 1/189 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/217 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  | 0.9955                     |
| no                                          | 2/618 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/591 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.59 ( 0.25, 55.72)   | 0.4196              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| <1 year                                     | 2/662 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/657 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  | 0.9937                     |
| >=1 year                                    | 1/145 ( 0.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/151 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.45 ( 0.06, 36.75)   | 0.7900              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| yes                                         | 3/640 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/667 ( 0.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.16 ( 0.53, 84.08)   | 0.1796              | 0.9998                     |
| no                                          | 0/167 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| T1                                          | 0/261 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/268 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  | 1.0000                     |
| T2                                          | 2/332 ( 0.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 0.23, 51.69)   | 0.4597              |                            |
| T3 and above                                | 0/ 75 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                     |                            |
| Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  | 1.0000                     |
| Anthracycline + Taxane                      | 2/529 ( 0.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/537 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.61 ( 0.25, 56.16)   | 0.4155              |                            |
| Taxane only                                 | 0/195 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                  | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                           |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Blood and lymphatic system disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                           | <=3 positive nodes                          | 36/573 ( 6.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 19/575 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.36 ( 1.37, 4.21)    | 0.0018           | 0.8482                  |
|                                           | >=4 positive nodes                          | 17/234 ( 7.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/233 ( 3.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.16 ( 0.98, 5.07)    | 0.0560           |                         |
|                                           | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5640                  |
|                                           | 0 positive nodes                            | 6/184 ( 3.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/187 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.42 ( 0.44, 4.60)    | 0.5418           |                         |
|                                           | 1-3 positive nodes                          | 30/389 ( 7.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/388 ( 3.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.74 ( 1.46, 5.45)    | 0.0016           |                         |
|                                           | >=4 positive nodes                          | 17/234 ( 7.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/233 ( 3.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.16 ( 0.98, 5.07)    | 0.0560           |                         |
|                                           | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7890                  |
|                                           | sequential with chemotherapy                | 12/307 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/303 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.16 ( 0.86, 5.81)    | 0.0989           |                         |
|                                           | concurrent with chemotherapy                | 41/500 ( 8.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 21/505 ( 4.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.36 ( 1.41, 4.07)    | 0.0010           |                         |
|                                           | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7450                  |
|                                           | <65 years                                   | 49/721 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 26/716 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.22 ( 1.39, 3.62)    | 0.0008           |                         |
|                                           | >=65 years                                  | 4/ 86 ( 4.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.90 ( 0.75, 28.34)   | 0.0941           |                         |
|                                           | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4527                  |
|                                           | North America                               | 35/302 ( 11.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/272 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.37, 4.42)    | 0.0022           |                         |
|                                           | Europe                                      | 9/381 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/399 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.41 ( 0.54, 3.76)    | 0.4810           |                         |
|                                           | Rest of the World                           | 9/124 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/137 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.71 ( 1.11, 16.73)   | 0.0350           |                         |
|                                           | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6369                  |
|                                           | premenopausal                               | 27/421 ( 6.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/414 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.01 ( 1.09, 3.89)    | 0.0266           |                         |
|                                           | postmenopausal                              | 26/386 ( 6.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/394 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.72 ( 1.42, 5.48)    | 0.0023           |                         |
|                                           | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5875                  |
|                                           | I                                           | 3/ 93 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/100 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.40 ( 0.26, 7.64)    | 0.6821           |                         |
|                                           | II                                          | 23/342 ( 6.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/322 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.90 ( 1.38, 6.62)    | 0.0047           |                         |
|                                           | III                                         | 18/238 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/232 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.90 ( 0.91, 4.15)    | 0.0900           |                         |
|                                           | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4965                  |
|                                           | yes                                         | 15/189 ( 7.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/217 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.06 ( 1.29, 8.03)    | 0.0104           |                         |
|                                           | no                                          | 38/618 ( 6.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 21/591 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.08 ( 1.23, 3.61)    | 0.0059           |                         |
|                                           | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2207                  |
|                                           | <1 year                                     | 46/662 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 21/657 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.61 ( 1.58, 4.47)    | 0.0002           |                         |
|                                           | >=1 year                                    | 7/145 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/151 ( 4.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.33 ( 0.45, 3.89)    | 0.5951           |                         |
|                                           | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1425                  |
|                                           | yes                                         | 47/640 ( 7.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 22/667 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.68 ( 1.63, 4.54)    | <.0001           |                         |
|                                           | no                                          | 6/167 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/141 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.07 ( 0.33, 3.43)    | 0.9088           |                         |
|                                           | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5829                  |
|                                           | T1                                          | 18/261 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/268 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.74 ( 1.23, 6.70)    | 0.0137           |                         |
|                                           | T2                                          | 22/332 ( 6.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/306 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.11, 4.82)    | 0.0247           |                         |
|                                           | T3 and above                                | 4/ 75 ( 5.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 73 ( 5.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.19 ( 0.28, 5.08)    | 0.8032           |                         |
|                                           | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6385                  |
|                                           | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 78 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                           | Anthracycline + Taxane                      | 36/529 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 21/537 ( 3.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.06 ( 1.21, 3.60)    | 0.0071           |                         |
|                                           | Taxane only                                 | 17/195 ( 8.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/191 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.13 ( 1.63, 12.62)   | 0.0026           |                         |
|                                           | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                   | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                            |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Blood and lymphatic system disorders -<br>PT: Anaemia | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6679                  |
|                                                            | <=3 positive nodes                          | 17/573 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/575 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.40 ( 1.73, 13.40)   | 0.0015           |                         |
|                                                            | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.89 ( 0.62, 20.18)   | 0.1847           |                         |
|                                                            | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9207                  |
|                                                            | 0 positive nodes                            | 3/184 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.02 ( 0.51, 82.02)   | 0.1965           |                         |
|                                                            | 1-3 positive nodes                          | 14/389 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/388 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.30 ( 1.54, 15.20)   | 0.0051           |                         |
|                                                            | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.89 ( 0.62, 20.18)   | 0.1847           |                         |
|                                                            | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9870                  |
|                                                            | sequential with chemotherapy                | 5/307 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/303 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                            | concurrent with chemotherapy                | 17/500 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/505 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.04 ( 1.31, 7.88)    | 0.0093           |                         |
|                                                            | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8339                  |
|                                                            | <65 years                                   | 19/721 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/716 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.78 ( 1.60, 10.39)   | 0.0023           |                         |
|                                                            | >=65 years                                  | 3/ 86 ( 3.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.34 ( 0.81,128.36)   | 0.0669           |                         |
|                                                            | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8756                  |
|                                                            | North America                               | 14/302 ( 4.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/272 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.80 ( 1.12, 7.92)    | 0.0283           |                         |
|                                                            | Europe                                      | 4/381 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.24 ( 0.77,102.49)   | 0.0983           |                         |
|                                                            | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                            | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2630                  |
|                                                            | premenopausal                               | 8/421 ( 1.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/414 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.22 ( 0.70, 8.32)    | 0.1827           |                         |
|                                                            | postmenopausal                              | 14/386 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/394 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.71 ( 2.18, 29.15)   | 0.0006           |                         |
|                                                            | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2233                  |
|                                                            | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.29 ( 0.05, 32.95)   | 0.8556           |                         |
|                                                            | II                                          | 11/342 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.87 ( 2.49,235.40)  | 0.0016           |                         |
|                                                            | III                                         | 4/238 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/232 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.62 ( 0.36, 8.22)    | 0.5259           |                         |
|                                                            | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9104                  |
|                                                            | yes                                         | 8/189 ( 4.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/217 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.86 ( 1.12, 17.68)   | 0.0318           |                         |
|                                                            | no                                          | 14/618 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/591 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.13 ( 1.48, 14.59)   | 0.0067           |                         |
|                                                            | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7571                  |
|                                                            | <1 year                                     | 18/662 ( 2.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/657 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.77 ( 1.58, 10.40)   | 0.0025           |                         |
|                                                            | >=1 year                                    | 4/145 ( 2.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/151 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.59 ( 0.68, 89.76)   | 0.1347           |                         |
|                                                            | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4709                  |
|                                                            | yes                                         | 18/640 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/667 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.64 ( 1.85, 14.07)   | 0.0009           |                         |
|                                                            | no                                          | 4/167 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/141 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.20 ( 0.43, 15.91)   | 0.3530           |                         |
|                                                            | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2341                  |
|                                                            | T1                                          | 10/261 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.72 ( 2.43,233.59)  | 0.0018           |                         |
|                                                            | T2                                          | 4/332 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/306 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.54 ( 0.34, 7.83)    | 0.5684           |                         |
|                                                            | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.59 ( 0.25, 55.96)   | 0.4227           |                         |
|                                                            | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9756                  |
|                                                            | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                            | Anthracycline + Taxane                      | 15/529 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/537 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.59 ( 1.66, 16.11)   | 0.0029           |                         |
|                                                            | Taxane only                                 | 7/195 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/191 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.97 ( 0.82, 13.86)   | 0.0990           |                         |
|                                                            | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                            | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                     |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Blood and lymphatic system disorders -<br>PT: Thrombocytopenia | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8619                  |
|                                                                     | <=3 positive nodes                          | 7/573 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/575 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.31 ( 1.04, 28.98)   | 0.0478           |                         |
|                                                                     | >=4 positive nodes                          | 3/234 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.14 ( 0.40, 63.46)   | 0.2960           |                         |
|                                                                     | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9994                  |
|                                                                     | 0 positive nodes                            | 1/184 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/187 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | 1-3 positive nodes                          | 6/389 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/388 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.57 ( 0.82, 24.40)   | 0.0965           |                         |
|                                                                     | >=4 positive nodes                          | 3/234 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.14 ( 0.40, 63.46)   | 0.2960           |                         |
|                                                                     | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9909                  |
|                                                                     | sequential with chemotherapy                | 3/307 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/303 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | concurrent with chemotherapy                | 7/500 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/505 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.74 ( 0.76, 12.73)   | 0.1291           |                         |
|                                                                     | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9921                  |
|                                                                     | <65 years                                   | 9/721 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/716 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.35 ( 1.00, 15.13)   | 0.0546           |                         |
|                                                                     | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                                     | North America                               | 6/302 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/272 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.16 ( 0.57, 10.28)   | 0.2668           |                         |
|                                                                     | Europe                                      | 4/381 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/399 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | Rest of the World                           | 0/124 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6657                  |
|                                                                     | premenopausal                               | 5/421 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/414 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.29 ( 0.85,101.47)   | 0.0888           |                         |
|                                                                     | postmenopausal                              | 5/386 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/394 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.28 ( 0.70, 22.99)   | 0.1348           |                         |
|                                                                     | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9493                  |
|                                                                     | I                                           | 0/ 93 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | II                                          | 3/342 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.05 ( 0.39, 61.75)   | 0.3103           |                         |
|                                                                     | III                                         | 5/238 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.31 ( 0.85,101.71)   | 0.0883           |                         |
|                                                                     | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5265                  |
|                                                                     | yes                                         | 5/189 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/217 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.03 ( 1.13,134.84)   | 0.0384           |                         |
|                                                                     | no                                          | 5/618 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/591 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.61 ( 0.56, 18.27)   | 0.2342           |                         |
|                                                                     | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9904                  |
|                                                                     | <1 year                                     | 9/662 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/657 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.39 ( 1.01, 15.29)   | 0.0524           |                         |
|                                                                     | >=1 year                                    | 1/145 ( 0.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5595                  |
|                                                                     | yes                                         | 8/640 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/667 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.72 ( 1.18, 31.35)   | 0.0307           |                         |
|                                                                     | no                                          | 2/167 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.20 ( 0.21, 47.62)   | 0.5097           |                         |
|                                                                     | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                                     | T1                                          | 0/261 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | T2                                          | 6/332 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.04 ( 1.03,114.35)   | 0.0579           |                         |
|                                                                     | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                                     | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | Anthracycline + Taxane                      | 4/529 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/537 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.50 ( 0.33, 7.65)    | 0.5909           |                         |
|                                                                     | Taxane only                                 | 6/195 ( 3.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                     | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                        | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                 |          | Placebo (N=808) |                  |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------------|------------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                 |                                             | n/ N (%)          | Median          | (95% CI) | n/ N (%)        | Median           | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders | Nodal-Status                                |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  |                         |
|                                 | <=3 positive nodes                          | 546/573 ( 95.3)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 314/575 ( 54.6) | 5.9 ( 3.0, 9.0)  |          | 4.40 ( 3.78, 5.12)    | <.0001           | 0.9575                  |
|                                 | >=4 positive nodes                          | 220/234 ( 94.0)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 128/233 ( 54.9) | 6.1 ( 2.4, NE )  |          | 4.40 ( 3.47, 5.60)    | <.0001           |                         |
|                                 | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.9056                  |
|                                 | 0 positive nodes                            | 178/184 ( 96.7)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 101/187 ( 54.0) | 5.8 ( 1.2, NE )  |          | 4.63 ( 3.54, 6.09)    | <.0001           |                         |
|                                 | 1-3 positive nodes                          | 368/389 ( 94.6)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 213/388 ( 54.9) | 5.9 ( 2.8, 9.8)  |          | 4.28 ( 3.57, 5.15)    | <.0001           |                         |
|                                 | >=4 positive nodes                          | 220/234 ( 94.0)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 128/233 ( 54.9) | 6.1 ( 2.4, NE )  |          | 4.40 ( 3.47, 5.60)    | <.0001           |                         |
|                                 | Prior Trastuzumab                           |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.4199                  |
|                                 | sequential with chemotherapy                | 284/307 ( 92.5)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 151/303 ( 49.8) | 10.8 ( 5.5, NE ) |          | 4.51 ( 3.65, 5.59)    | <.0001           |                         |
|                                 | concurrent with chemotherapy                | 482/500 ( 96.4)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 291/505 ( 57.6) | 3.3 ( 2.0, 6.7)  |          | 4.40 ( 3.75, 5.18)    | <.0001           |                         |
|                                 | Age                                         |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.7778                  |
|                                 | <65 years                                   | 684/721 ( 94.9)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 389/716 ( 54.3) | 5.9 ( 3.4, 8.9)  |          | 4.36 ( 3.81, 5.00)    | <.0001           |                         |
|                                 | >=65 years                                  | 82/ 86 ( 95.3)    | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 53/ 92 ( 57.6)  | 5.9 ( 1.0, NE )  |          | 4.70 ( 3.22, 6.93)    | <.0001           |                         |
|                                 | Region                                      |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.1139                  |
|                                 | North America                               | 288/302 ( 95.4)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 160/272 ( 58.8) | 2.8 ( 1.0, 6.7)  |          | 3.79 ( 3.08, 4.69)    | <.0001           |                         |
|                                 | Europe                                      | 357/381 ( 93.7)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 197/399 ( 49.4) | 11.3 ( 6.7, NE ) |          | 4.68 ( 3.89, 5.66)    | <.0001           |                         |
|                                 | Rest of the World                           | 121/124 ( 97.6)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 85/137 ( 62.0)  | 2.7 ( 1.5, 5.0)  |          | 5.46 ( 3.93, 7.62)    | <.0001           |                         |
|                                 | Menopausal Status                           |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.2983                  |
|                                 | premenopausal                               | 400/421 ( 95.0)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 234/414 ( 56.5) | 4.6 ( 2.2, 8.0)  |          | 4.09 ( 3.44, 4.89)    | <.0001           |                         |
|                                 | postmenopausal                              | 366/386 ( 94.8)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 208/394 ( 52.8) | 7.2 ( 4.3, NE )  |          | 4.74 ( 3.94, 5.72)    | <.0001           |                         |
|                                 | Stage                                       |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.8299                  |
|                                 | I                                           | 91/ 93 ( 97.8)    | 0.1 ( NE , NE ) |          | 56/100 ( 56.0)  | 5.2 ( 0.8, NE )  |          | 4.58 ( 3.17, 6.69)    | <.0001           |                         |
|                                 | II                                          | 326/342 ( 95.3)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 177/322 ( 55.0) | 5.8 ( 2.4, 10.8) |          | 4.41 ( 3.62, 5.39)    | <.0001           |                         |
|                                 | III                                         | 225/238 ( 94.5)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 131/232 ( 56.5) | 4.9 ( 2.4, 9.0)  |          | 4.23 ( 3.34, 5.37)    | <.0001           |                         |
|                                 | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.4603                  |
|                                 | yes                                         | 178/189 ( 94.2)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 108/217 ( 49.8) | 10.3 ( 3.8, NE ) |          | 4.74 ( 3.66, 6.16)    | <.0001           |                         |
|                                 | no                                          | 588/618 ( 95.1)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 334/591 ( 56.5) | 5.1 ( 2.6, 7.5)  |          | 4.27 ( 3.69, 4.96)    | <.0001           |                         |
|                                 | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.2835                  |
|                                 | <1 year                                     | 629/662 ( 95.0)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 352/657 ( 53.6) | 6.2 ( 3.9, 9.3)  |          | 4.55 ( 3.95, 5.25)    | <.0001           |                         |
|                                 | >=1 year                                    | 137/145 ( 94.5)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 90/151 ( 59.6)  | 2.7 ( 1.1, 9.0)  |          | 3.77 ( 2.83, 5.06)    | <.0001           |                         |
|                                 | Prior radiotherapy                          |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.3579                  |
|                                 | yes                                         | 607/640 ( 94.8)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 359/667 ( 53.8) | 6.2 ( 3.5, 9.2)  |          | 4.53 ( 3.93, 5.23)    | <.0001           |                         |
|                                 | no                                          | 159/167 ( 95.2)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 83/141 ( 58.9)  | 5.1 ( 1.1, 9.0)  |          | 3.85 ( 2.90, 5.15)    | <.0001           |                         |
|                                 | T-stage                                     |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.1290                  |
|                                 | T1                                          | 255/261 ( 97.7)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 150/268 ( 56.0) | 5.5 ( 2.4, 9.3)  |          | 5.10 ( 4.06, 6.42)    | <.0001           |                         |
|                                 | T2                                          | 310/332 ( 93.4)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 170/306 ( 55.6) | 4.9 ( 2.2, 9.2)  |          | 3.87 ( 3.18, 4.74)    | <.0001           |                         |
|                                 | T3 and above                                | 72/ 75 ( 96.0)    | 0.1 ( NE , NE ) |          | 41/ 73 ( 56.2)  | 5.0 ( 1.0, NE )  |          | 4.64 ( 3.04, 7.19)    | <.0001           |                         |
|                                 | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                 |          |                 |                  |          |                       |                  | 0.4290                  |
|                                 | Anthracycline only                          | 78/ 82 ( 95.1)    | 0.1 ( NE , NE ) |          | 41/ 78 ( 52.6)  | 8.0 ( 1.5, NE )  |          | 5.20 ( 3.40, 8.09)    | <.0001           |                         |
|                                 | Anthracycline + Taxane                      | 503/529 ( 95.1)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 285/537 ( 53.1) | 6.2 ( 3.6, NE )  |          | 4.52 ( 3.86, 5.31)    | <.0001           |                         |
|                                 | Taxane only                                 | 184/195 ( 94.4)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 116/191 ( 60.7) | 3.1 ( 1.1, 7.1)  |          | 3.77 ( 2.94, 4.86)    | <.0001           |                         |
|                                 | Neither Anthracycline or Taxane             | 1/ 1 (100.0)      | 0.1 ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE )   |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                   | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                            |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal distension | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2493                  |
|                                                            | <=3 positive nodes                          | 27/573 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/575 ( 4.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.34 ( 0.77, 2.36)    | 0.2998           |                         |
|                                                            | >=4 positive nodes                          | 16/234 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/233 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.54 ( 1.08, 6.61)    | 0.0334           |                         |
|                                                            | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0372                  |
|                                                            | 0 positive nodes                            | 15/184 ( 8.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/187 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.86 ( 1.16, 8.05)    | 0.0234           |                         |
|                                                            | 1-3 positive nodes                          | 12/389 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/388 ( 4.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.80 ( 0.37, 1.67)    | 0.5574           |                         |
|                                                            | >=4 positive nodes                          | 16/234 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/233 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.54 ( 1.08, 6.61)    | 0.0334           |                         |
|                                                            | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7538                  |
|                                                            | sequential with chemotherapy                | 7/307 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/303 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.00 ( 0.60, 7.67)    | 0.2596           |                         |
|                                                            | concurrent with chemotherapy                | 36/500 ( 7.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 26/505 ( 5.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.58 ( 0.96, 2.65)    | 0.0716           |                         |
|                                                            | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4955                  |
|                                                            | <65 years                                   | 41/721 ( 5.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 27/716 ( 3.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.69 ( 1.05, 2.78)    | 0.0320           |                         |
|                                                            | >=65 years                                  | 2/ 86 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 92 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.94 ( 0.12, 5.83)    | 0.9485           |                         |
|                                                            | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0665                  |
|                                                            | North America                               | 17/302 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 18/272 ( 6.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.99 ( 0.50, 1.93)    | 0.9731           |                         |
|                                                            | Europe                                      | 17/381 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/399 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.08 ( 1.61, 12.43)   | 0.0028           |                         |
|                                                            | Rest of the World                           | 9/124 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/137 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.52 ( 0.57, 4.26)    | 0.4010           |                         |
|                                                            | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7855                  |
|                                                            | premenopausal                               | 21/421 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/414 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.51 ( 0.78, 2.99)    | 0.2186           |                         |
|                                                            | postmenopausal                              | 22/386 ( 5.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/394 ( 3.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.78 ( 0.93, 3.51)    | 0.0815           |                         |
|                                                            | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7252                  |
|                                                            | I                                           | 8/ 93 ( 8.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/100 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.59 ( 0.81, 9.76)    | 0.1098           |                         |
|                                                            | II                                          | 17/342 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/322 ( 3.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.79 ( 0.83, 4.06)    | 0.1389           |                         |
|                                                            | III                                         | 15/238 ( 6.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/232 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.50 ( 0.69, 3.36)    | 0.3013           |                         |
|                                                            | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0954                  |
|                                                            | yes                                         | 4/189 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/217 ( 3.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.63 ( 0.17, 2.01)    | 0.4484           |                         |
|                                                            | no                                          | 39/618 ( 6.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 22/591 ( 3.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.95 ( 1.16, 3.34)    | 0.0112           |                         |
|                                                            | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6612                  |
|                                                            | <1 year                                     | 33/662 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 24/657 ( 3.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.55 ( 0.92, 2.66)    | 0.0987           |                         |
|                                                            | >=1 year                                    | 10/145 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/151 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.97 ( 0.73, 5.79)    | 0.1834           |                         |
|                                                            | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9467                  |
|                                                            | yes                                         | 33/640 ( 5.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 24/667 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.60 ( 0.95, 2.75)    | 0.0759           |                         |
|                                                            | no                                          | 10/167 ( 6.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/141 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.72 ( 0.64, 5.07)    | 0.2903           |                         |
|                                                            | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2857                  |
|                                                            | T1                                          | 15/261 ( 5.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/268 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.52 ( 1.06, 6.62)    | 0.0369           |                         |
|                                                            | T2                                          | 21/332 ( 6.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/306 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.97 ( 0.97, 4.24)    | 0.0635           |                         |
|                                                            | T3 and above                                | 4/ 75 ( 5.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/ 73 ( 8.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.20, 2.76)    | 0.7064           |                         |
|                                                            | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9943                  |
|                                                            | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                            | Anthracycline + Taxane                      | 25/529 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 19/537 ( 3.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.46 ( 0.81, 2.70)    | 0.2079           |                         |
|                                                            | Taxane only                                 | 16/195 ( 8.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/191 ( 5.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.77 ( 0.83, 3.94)    | 0.1414           |                         |
|                                                            | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                             | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                      |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2721                  |
|                                                      | <=3 positive nodes                          | 149/573 ( 26.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 56/575 ( 9.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.25 ( 2.40, 4.46)    | <.0001           |                         |
|                                                      | >=4 positive nodes                          | 43/234 ( 18.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/233 ( 9.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.35 ( 1.41, 4.03)    | 0.0010           |                         |
|                                                      | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2949                  |
|                                                      | 0 positive nodes                            | 54/184 ( 29.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/187 ( 9.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.13 ( 2.44, 7.37)    | <.0001           |                         |
|                                                      | 1-3 positive nodes                          | 95/389 ( 24.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 39/388 ( 10.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.88 ( 2.00, 4.23)    | <.0001           |                         |
|                                                      | >=4 positive nodes                          | 43/234 ( 18.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/233 ( 9.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.35 ( 1.41, 4.03)    | 0.0010           |                         |
|                                                      | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9219                  |
|                                                      | sequential with chemotherapy                | 69/307 ( 22.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 27/303 ( 8.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.97 ( 1.92, 4.71)    | <.0001           |                         |
|                                                      | concurrent with chemotherapy                | 123/500 ( 24.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 50/505 ( 9.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.00 ( 2.17, 4.21)    | <.0001           |                         |
|                                                      | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6813                  |
|                                                      | <65 years                                   | 173/721 ( 24.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 67/716 ( 9.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.05 ( 2.31, 4.07)    | <.0001           |                         |
|                                                      | >=65 years                                  | 19/ 86 ( 22.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 10/ 92 ( 10.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.58 ( 1.22, 5.82)    | 0.0123           |                         |
|                                                      | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4682                  |
|                                                      | North America                               | 73/302 ( 24.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/272 ( 8.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.24 ( 2.07, 5.25)    | <.0001           |                         |
|                                                      | Europe                                      | 91/381 ( 23.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 36/399 ( 9.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.15 ( 2.16, 4.70)    | <.0001           |                         |
|                                                      | Rest of the World                           | 28/124 ( 22.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/137 ( 12.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.20 ( 1.21, 4.10)    | 0.0086           |                         |
|                                                      | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1002                  |
|                                                      | premenopausal                               | 95/421 ( 22.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 45/414 ( 10.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.43 ( 1.71, 3.49)    | <.0001           |                         |
|                                                      | postmenopausal                              | 97/386 ( 25.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 32/394 ( 8.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.81 ( 2.58, 5.78)    | <.0001           |                         |
|                                                      | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3290                  |
|                                                      | I                                           | 31/ 93 ( 33.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 9/100 ( 9.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.76 ( 2.35, 10.66)   | <.0001           |                         |
|                                                      | II                                          | 90/342 ( 26.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 37/322 ( 11.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.81 ( 1.93, 4.17)    | <.0001           |                         |
|                                                      | III                                         | 46/238 ( 19.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 20/232 ( 8.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.60 ( 1.56, 4.50)    | 0.0002           |                         |
|                                                      | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3478                  |
|                                                      | yes                                         | 42/189 ( 22.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/217 ( 6.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.78 ( 2.14, 7.06)    | <.0001           |                         |
|                                                      | no                                          | 150/618 ( 24.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 62/591 ( 10.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.78 ( 2.08, 3.77)    | <.0001           |                         |
|                                                      | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3944                  |
|                                                      | <1 year                                     | 157/662 ( 23.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 59/657 ( 9.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.16 ( 2.36, 4.30)    | <.0001           |                         |
|                                                      | >=1 year                                    | 35/145 ( 24.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/151 ( 11.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.38, 4.35)    | 0.0018           |                         |
|                                                      | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2429                  |
|                                                      | yes                                         | 155/640 ( 24.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 60/667 ( 9.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.23 ( 2.41, 4.39)    | <.0001           |                         |
|                                                      | no                                          | 37/167 ( 22.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/141 ( 12.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.16 ( 1.24, 3.94)    | 0.0070           |                         |
|                                                      | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0518                  |
|                                                      | T1                                          | 82/261 ( 31.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/268 ( 9.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.28 ( 2.77, 6.85)    | <.0001           |                         |
|                                                      | T2                                          | 70/332 ( 21.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 36/306 ( 11.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.09 ( 1.41, 3.16)    | 0.0002           |                         |
|                                                      | T3 and above                                | 12/ 75 ( 16.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 73 ( 5.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.32 ( 1.15, 11.90)   | 0.0276           |                         |
|                                                      | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8450                  |
|                                                      | Anthracycline only                          | 27/ 82 ( 32.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 10/ 78 ( 12.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 3.18 ( 1.59, 6.92)    | 0.0009           |                         |
|                                                      | Anthracycline + Taxane                      | 122/529 ( 23.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 46/537 ( 8.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.19 ( 2.28, 4.52)    | <.0001           |                         |
|                                                      | Taxane only                                 | 43/195 ( 22.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/191 ( 11.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.44 ( 1.47, 4.20)    | 0.0005           |                         |
|                                                      | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                   | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                            |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain upper | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5869                  |
|                                                            | <=3 positive nodes                          | 91/573 ( 15.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 37/575 ( 6.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.07 ( 2.11, 4.56)    | <.0001           |                         |
|                                                            | >=4 positive nodes                          | 31/234 ( 13.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 14/233 ( 6.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.31, 4.68)    | 0.0047           |                         |
|                                                            | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1162                  |
|                                                            | 0 positive nodes                            | 26/184 ( 14.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/187 ( 9.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.88 ( 1.03, 3.50)    | 0.0373           |                         |
|                                                            | 1-3 positive nodes                          | 65/389 ( 16.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/388 ( 4.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.19 ( 2.56, 7.19)    | <.0001           |                         |
|                                                            | >=4 positive nodes                          | 31/234 ( 13.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 14/233 ( 6.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.31, 4.68)    | 0.0047           |                         |
|                                                            | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7305                  |
|                                                            | sequential with chemotherapy                | 51/307 ( 16.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 20/303 ( 6.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.08 ( 1.87, 5.30)    | <.0001           |                         |
|                                                            | concurrent with chemotherapy                | 71/500 ( 14.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/505 ( 6.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.72 ( 1.80, 4.20)    | <.0001           |                         |
|                                                            | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0168                  |
|                                                            | <65 years                                   | 115/721 ( 16.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 41/716 ( 5.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.29 ( 2.32, 4.76)    | <.0001           |                         |
|                                                            | >=65 years                                  | 7/ 86 ( 8.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 10/ 92 ( 10.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.03 ( 0.37, 2.73)    | 0.9489           |                         |
|                                                            | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1199                  |
|                                                            | North America                               | 31/302 ( 10.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/272 ( 7.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.73 ( 0.99, 3.13)    | 0.0566           |                         |
|                                                            | Europe                                      | 66/381 ( 17.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/399 ( 6.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.51 ( 2.23, 5.72)    | <.0001           |                         |
|                                                            | Rest of the World                           | 25/124 ( 20.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 8/137 ( 5.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.96 ( 1.86, 9.38)    | 0.0003           |                         |
|                                                            | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1212                  |
|                                                            | premenopausal                               | 66/421 ( 15.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 20/414 ( 4.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.80 ( 2.35, 6.44)    | <.0001           |                         |
|                                                            | postmenopausal                              | 56/386 ( 14.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/394 ( 7.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.46, 3.54)    | 0.0002           |                         |
|                                                            | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6538                  |
|                                                            | I                                           | 10/ 93 ( 10.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 7/100 ( 7.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.12 ( 0.81, 5.87)    | 0.1211           |                         |
|                                                            | II                                          | 56/342 ( 16.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/322 ( 6.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.08 ( 1.89, 5.21)    | <.0001           |                         |
|                                                            | III                                         | 31/238 ( 13.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 14/232 ( 6.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 1.30, 4.65)    | 0.0050           |                         |
|                                                            | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3237                  |
|                                                            | yes                                         | 33/189 ( 17.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 12/217 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.79 ( 2.01, 7.65)    | <.0001           |                         |
|                                                            | no                                          | 89/618 ( 14.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 39/591 ( 6.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.60 ( 1.80, 3.84)    | <.0001           |                         |
|                                                            | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6353                  |
|                                                            | <1 year                                     | 96/662 ( 14.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 38/657 ( 5.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.00 ( 2.08, 4.42)    | <.0001           |                         |
|                                                            | >=1 year                                    | 26/145 ( 17.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/151 ( 8.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 1.30, 5.01)    | 0.0056           |                         |
|                                                            | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3227                  |
|                                                            | yes                                         | 100/640 ( 15.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 40/667 ( 6.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.08 ( 2.15, 4.50)    | <.0001           |                         |
|                                                            | no                                          | 22/167 ( 13.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 11/141 ( 7.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.13 ( 1.05, 4.58)    | 0.0370           |                         |
|                                                            | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7730                  |
|                                                            | T1                                          | 33/261 ( 12.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/268 ( 5.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.83 ( 1.56, 5.36)    | 0.0005           |                         |
|                                                            | T2                                          | 54/332 ( 16.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/306 ( 8.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.31 ( 1.45, 3.78)    | 0.0004           |                         |
|                                                            | T3 and above                                | 7/ 75 ( 9.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 73 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.68 ( 0.89, 24.74)   | 0.0822           |                         |
|                                                            | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2876                  |
|                                                            | Anthracycline only                          | 9/ 82 ( 11.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 78 ( 10.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.35 ( 0.51, 3.62)    | 0.5404           |                         |
|                                                            | Anthracycline + Taxane                      | 92/529 ( 17.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 32/537 ( 6.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.42 ( 2.32, 5.20)    | <.0001           |                         |
|                                                            | Taxane only                                 | 21/195 ( 10.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 11/191 ( 5.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.32 ( 1.14, 5.00)    | 0.0207           |                         |
|                                                            | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                        | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                 |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                 |                                             | n/ N (%)          | Median          | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea | Nodal-Status                                |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                                 | <=3 positive nodes                          | 543/573 ( 94.8)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 196/575 ( 34.1) | NE ( NE , NE ) |          | 8.06 ( 6.76, 9.65)    | <.0001           | 0.4102                  |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 219/234 ( 93.6)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 89/233 ( 38.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 7.33 ( 5.61, 9.65)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4203                  |
|                                                 | 0 positive nodes                            | 178/184 ( 96.7)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 62/187 ( 33.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 9.65 ( 7.03, 13.42)   | <.0001           |                         |
|                                                 | 1-3 positive nodes                          | 365/389 ( 93.8)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 134/388 ( 34.5) | NE ( NE , NE ) |          | 7.46 ( 6.04, 9.26)    | <.0001           |                         |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 219/234 ( 93.6)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 89/233 ( 38.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 7.33 ( 5.61, 9.65)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Prior Trastuzumab                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6952                  |
|                                                 | sequential with chemotherapy                | 282/307 ( 91.9)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 104/303 ( 34.3) | NE ( NE , NE ) |          | 7.01 ( 5.53, 8.95)    | <.0001           |                         |
|                                                 | concurrent with chemotherapy                | 480/500 ( 96.0)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 181/505 ( 35.8) | NE ( NE , NE ) |          | 8.55 ( 7.08, 10.36)   | <.0001           |                         |
|                                                 | Age                                         |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5756                  |
|                                                 | <65 years                                   | 681/721 ( 94.5)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 249/716 ( 34.8) | NE ( NE , NE ) |          | 7.94 ( 6.79, 9.32)    | <.0001           |                         |
|                                                 | >=65 years                                  | 81/ 86 ( 94.2)    | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 36/ 92 ( 39.1)  | NE ( 9.2, NE ) |          | 7.07 ( 4.64, 10.99)   | <.0001           |                         |
|                                                 | Region                                      |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4006                  |
|                                                 | North America                               | 286/302 ( 94.7)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 99/272 ( 36.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 7.04 ( 5.52, 9.05)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Europe                                      | 355/381 ( 93.2)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 123/399 ( 30.8) | NE ( NE , NE ) |          | 8.55 ( 6.87, 10.71)   | <.0001           |                         |
|                                                 | Rest of the World                           | 121/124 ( 97.6)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 63/137 ( 46.0)  | NE ( 5.9, NE ) |          | 9.01 ( 6.30, 12.99)   | <.0001           |                         |
|                                                 | Menopausal Status                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4191                  |
|                                                 | premenopausal                               | 399/421 ( 94.8)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 154/414 ( 37.2) | NE ( NE , NE ) |          | 7.47 ( 6.11, 9.19)    | <.0001           |                         |
|                                                 | postmenopausal                              | 363/386 ( 94.0)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 131/394 ( 33.2) | NE ( NE , NE ) |          | 8.23 ( 6.64, 10.25)   | <.0001           |                         |
|                                                 | Stage                                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6269                  |
|                                                 | I                                           | 91/ 93 ( 97.8)    | 0.1 ( NE , NE ) |          | 35/100 ( 35.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 9.55 ( 6.18, 15.09)   | <.0001           |                         |
|                                                 | II                                          | 323/342 ( 94.4)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 114/322 ( 35.4) | NE ( NE , NE ) |          | 7.45 ( 5.94, 9.42)    | <.0001           |                         |
|                                                 | III                                         | 224/238 ( 94.1)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 86/232 ( 37.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 7.55 ( 5.77, 9.96)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5270                  |
|                                                 | yes                                         | 178/189 ( 94.2)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 70/217 ( 32.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 8.52 ( 6.34, 11.57)   | <.0001           |                         |
|                                                 | no                                          | 584/618 ( 94.5)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 215/591 ( 36.4) | NE ( NE , NE ) |          | 7.60 ( 6.42, 9.03)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0876                  |
|                                                 | <1 year                                     | 626/662 ( 94.6)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 220/657 ( 33.5) | NE ( NE , NE ) |          | 8.24 ( 6.99, 9.76)    | <.0001           |                         |
|                                                 | >=1 year                                    | 136/145 ( 93.8)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 65/151 ( 43.0)  | NE ( 9.0, NE ) |          | 6.37 ( 4.62, 8.86)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Prior radiotherapy                          |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9174                  |
|                                                 | yes                                         | 603/640 ( 94.2)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 235/667 ( 35.2) | NE ( NE , NE ) |          | 7.93 ( 6.74, 9.37)    | <.0001           |                         |
|                                                 | no                                          | 159/167 ( 95.2)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 50/141 ( 35.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 7.42 ( 5.31, 10.55)   | <.0001           |                         |
|                                                 | T-stage                                     |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0273                  |
|                                                 | T1                                          | 254/261 ( 97.3)   | 0.1 ( NE , NE ) |          | 91/268 ( 34.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 9.68 ( 7.42, 12.74)   | <.0001           |                         |
|                                                 | T2                                          | 307/332 ( 92.5)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 118/306 ( 38.6) | NE ( NE , NE ) |          | 6.28 ( 5.02, 7.91)    | <.0001           |                         |
|                                                 | T3 and above                                | 72/ 75 ( 96.0)    | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 23/ 73 ( 31.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 10.01 ( 6.03, 17.21)  | <.0001           |                         |
|                                                 | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5568                  |
|                                                 | Anthracycline only                          | 78/ 82 ( 95.1)    | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 30/ 78 ( 38.5)  | NE ( 9.2, NE ) |          | 8.76 ( 5.42, 14.58)   | <.0001           |                         |
|                                                 | Anthracycline + Taxane                      | 500/529 ( 94.5)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 183/537 ( 34.1) | NE ( NE , NE ) |          | 8.30 ( 6.91, 10.01)   | <.0001           |                         |
|                                                 | Taxane only                                 | 183/195 ( 93.8)   | 0.1 ( 0.1, 0.1) |          | 72/191 ( 37.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 6.49 ( 4.87, 8.74)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Neither Anthracycline or Taxane             | 1/ 1 (100.0)      | 0.1 ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                        | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                 |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Dry mouth | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7267                  |
|                                                 | <=3 positive nodes                          | 17/573 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/575 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.85 ( 0.86, 4.19)    | 0.1188           |                         |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 7/234 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 0.69, 11.58)   | 0.1709           |                         |
|                                                 | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9284                  |
|                                                 | 0 positive nodes                            | 6/184 ( 3.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/187 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.65 ( 0.47, 6.47)    | 0.4336           |                         |
|                                                 | 1-3 positive nodes                          | 11/389 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/388 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.97 ( 0.75, 5.72)    | 0.1744           |                         |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 7/234 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 0.69, 11.58)   | 0.1709           |                         |
|                                                 | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3842                  |
|                                                 | sequential with chemotherapy                | 6/307 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/303 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.32 ( 0.40, 4.60)    | 0.6448           |                         |
|                                                 | concurrent with chemotherapy                | 18/500 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/505 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.45 ( 1.10, 5.97)    | 0.0298           |                         |
|                                                 | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3796                  |
|                                                 | <65 years                                   | 20/721 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/716 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.77 ( 0.88, 3.73)    | 0.1137           |                         |
|                                                 | >=65 years                                  | 4/ 86 ( 4.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.06 ( 0.87,120.05)   | 0.0724           |                         |
|                                                 | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4867                  |
|                                                 | North America                               | 10/302 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/272 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.95 ( 0.69, 6.27)    | 0.2159           |                         |
|                                                 | Europe                                      | 12/381 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/399 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.69 ( 1.00, 8.48)    | 0.0529           |                         |
|                                                 | Rest of the World                           | 2/124 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/137 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.82 ( 0.11, 4.96)    | 0.8288           |                         |
|                                                 | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7466                  |
|                                                 | premenopausal                               | 12/421 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/414 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.79 ( 0.72, 4.81)    | 0.2160           |                         |
|                                                 | postmenopausal                              | 12/386 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/394 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.29 ( 0.89, 6.61)    | 0.0884           |                         |
|                                                 | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9789                  |
|                                                 | I                                           | 4/ 93 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/100 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.37 ( 0.46, 17.17)   | 0.3048           |                         |
|                                                 | II                                          | 9/342 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/322 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.30 ( 0.75, 8.50)    | 0.1542           |                         |
|                                                 | III                                         | 8/238 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/232 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.75 ( 0.79, 12.55)   | 0.1199           |                         |
|                                                 | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1191                  |
|                                                 | yes                                         | 3/189 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/217 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.73 ( 0.15, 2.97)    | 0.6611           |                         |
|                                                 | no                                          | 21/618 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/591 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.76 ( 1.27, 6.64)    | 0.0109           |                         |
|                                                 | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0347                  |
|                                                 | <1 year                                     | 21/662 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/657 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.19 ( 1.42, 8.11)    | 0.0050           |                         |
|                                                 | >=1 year                                    | 3/145 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/151 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.12, 2.19)    | 0.4324           |                         |
|                                                 | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4887                  |
|                                                 | yes                                         | 20/640 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/667 ( 1.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.07, 5.01)    | 0.0321           |                         |
|                                                 | no                                          | 4/167 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.29 ( 0.28, 6.57)    | 0.7392           |                         |
|                                                 | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8444                  |
|                                                 | T1                                          | 9/261 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/268 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.54 ( 0.83, 9.41)    | 0.1080           |                         |
|                                                 | T2                                          | 10/332 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/306 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 0.83, 9.10)    | 0.1106           |                         |
|                                                 | T3 and above                                | 1/ 75 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.97 ( 0.04, 24.42)   | 0.9809           |                         |
|                                                 | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6607                  |
|                                                 | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                 | Anthracycline + Taxane                      | 15/529 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/537 ( 1.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.63 ( 0.74, 3.75)    | 0.2276           |                         |
|                                                 | Taxane only                                 | 9/195 ( 4.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.79 ( 1.23, 31.50)   | 0.0272           |                         |
|                                                 | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                        | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                 |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Dyspepsia | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                                 | <=3 positive nodes                          | 58/573 ( 10.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 23/575 ( 4.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.95 ( 1.84, 4.88)    | <.0001           | 0.1881                  |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 18/234 ( 7.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/233 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.62 ( 0.79, 3.46)    | 0.1890           |                         |
|                                                 | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4122                  |
|                                                 | 0 positive nodes                            | 20/184 ( 10.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 8/187 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.04 ( 1.38, 7.37)    | 0.0054           |                         |
|                                                 | 1-3 positive nodes                          | 38/389 ( 9.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/388 ( 3.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.90 ( 1.63, 5.45)    | 0.0003           |                         |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 18/234 ( 7.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/233 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.62 ( 0.79, 3.46)    | 0.1890           |                         |
|                                                 | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5601                  |
|                                                 | sequential with chemotherapy                | 24/307 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/303 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.00 ( 1.44, 6.83)    | 0.0032           |                         |
|                                                 | concurrent with chemotherapy                | 52/500 ( 10.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 26/505 ( 5.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.30 ( 1.45, 3.75)    | 0.0004           |                         |
|                                                 | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8599                  |
|                                                 | <65 years                                   | 71/721 ( 9.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 32/716 ( 4.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 1.66, 3.83)    | <.0001           |                         |
|                                                 | >=65 years                                  | 5/ 86 ( 5.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 92 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.15 ( 0.52, 10.63)   | 0.2880           |                         |
|                                                 | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4489                  |
|                                                 | North America                               | 32/302 ( 10.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/272 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.22 ( 1.22, 4.23)    | 0.0090           |                         |
|                                                 | Europe                                      | 35/381 ( 9.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/399 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.29 ( 1.79, 6.47)    | 0.0001           |                         |
|                                                 | Rest of the World                           | 9/124 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/137 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.52 ( 0.57, 4.25)    | 0.4046           |                         |
|                                                 | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1527                  |
|                                                 | premenopausal                               | 28/421 ( 6.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/414 ( 4.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.77 ( 0.98, 3.31)    | 0.0588           |                         |
|                                                 | postmenopausal                              | 48/386 ( 12.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/394 ( 4.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.27 ( 1.93, 5.77)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4358                  |
|                                                 | I                                           | 13/ 93 ( 14.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 6/100 ( 6.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.89 ( 1.14, 8.29)    | 0.0250           |                         |
|                                                 | II                                          | 35/342 ( 10.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 12/322 ( 3.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.21 ( 1.71, 6.45)    | 0.0002           |                         |
|                                                 | III                                         | 19/238 ( 8.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/232 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.70 ( 0.84, 3.61)    | 0.1439           |                         |
|                                                 | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9199                  |
|                                                 | yes                                         | 11/189 ( 5.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/217 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.27 ( 0.86, 6.59)    | 0.0974           |                         |
|                                                 | no                                          | 65/618 ( 10.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 29/591 ( 4.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.48 ( 1.62, 3.90)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2216                  |
|                                                 | <1 year                                     | 59/662 ( 8.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/657 ( 3.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.89 ( 1.81, 4.78)    | <.0001           |                         |
|                                                 | >=1 year                                    | 17/145 ( 11.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 12/151 ( 7.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.70 ( 0.82, 3.66)    | 0.1557           |                         |
|                                                 | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8590                  |
|                                                 | yes                                         | 60/640 ( 9.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 28/667 ( 4.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.54 ( 1.63, 4.03)    | <.0001           |                         |
|                                                 | no                                          | 16/167 ( 9.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/141 ( 5.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.22 ( 0.95, 5.79)    | 0.0712           |                         |
|                                                 | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3606                  |
|                                                 | T1                                          | 31/261 ( 11.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 10/268 ( 3.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.81 ( 1.93, 8.20)    | <.0001           |                         |
|                                                 | T2                                          | 32/332 ( 9.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/306 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 1.16, 3.88)    | 0.0150           |                         |
|                                                 | T3 and above                                | 4/ 75 ( 5.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 73 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.48 ( 0.33, 7.56)    | 0.6050           |                         |
|                                                 | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9757                  |
|                                                 | Anthracycline only                          | 6/ 82 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 78 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.27 ( 0.60, 10.83)   | 0.2352           |                         |
|                                                 | Anthracycline + Taxane                      | 49/529 ( 9.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 21/537 ( 3.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.67 ( 1.62, 4.55)    | <.0001           |                         |
|                                                 | Taxane only                                 | 21/195 ( 10.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 11/191 ( 5.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.15 ( 1.06, 4.65)    | 0.0351           |                         |
|                                                 | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                         | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                  |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Flatulence | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4642                  |
|                                                  | <=3 positive nodes                          | 33/573 ( 5.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 20/575 ( 3.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.79 ( 1.04, 3.18)    | 0.0370           |                         |
|                                                  | >=4 positive nodes                          | 11/234 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/233 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.93 ( 1.00, 10.56)   | 0.0541           |                         |
|                                                  | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2944                  |
|                                                  | 0 positive nodes                            | 13/184 ( 7.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/187 ( 6.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.21 ( 0.55, 2.69)    | 0.6410           |                         |
|                                                  | 1-3 positive nodes                          | 20/389 ( 5.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/388 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.69 ( 1.23, 6.50)    | 0.0139           |                         |
|                                                  | >=4 positive nodes                          | 11/234 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/233 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.93 ( 1.00, 10.56)   | 0.0541           |                         |
|                                                  | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9398                  |
|                                                  | sequential with chemotherapy                | 9/307 ( 2.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/303 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.90 ( 0.66, 6.20)    | 0.2412           |                         |
|                                                  | concurrent with chemotherapy                | 35/500 ( 7.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 19/505 ( 3.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.01 ( 1.16, 3.58)    | 0.0126           |                         |
|                                                  | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7990                  |
|                                                  | <65 years                                   | 40/721 ( 5.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 22/716 ( 3.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.91 ( 1.15, 3.27)    | 0.0131           |                         |
|                                                  | >=65 years                                  | 4/ 86 ( 4.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.25 ( 0.63, 23.62)   | 0.1534           |                         |
|                                                  | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9441                  |
|                                                  | North America                               | 28/302 ( 9.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/272 ( 4.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.08 ( 1.10, 4.16)    | 0.0254           |                         |
|                                                  | Europe                                      | 16/381 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/399 ( 2.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.85 ( 0.85, 4.22)    | 0.1232           |                         |
|                                                  | Rest of the World                           | 0/124 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                  | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0486                  |
|                                                  | premenopausal                               | 19/421 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/414 ( 3.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.21 ( 0.62, 2.39)    | 0.5701           |                         |
|                                                  | postmenopausal                              | 25/386 ( 6.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/394 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.63 ( 1.71, 8.61)    | 0.0007           |                         |
|                                                  | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9457                  |
|                                                  | I                                           | 8/ 93 ( 8.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/100 ( 5.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.97 ( 0.65, 6.55)    | 0.2272           |                         |
|                                                  | II                                          | 20/342 ( 5.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/322 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.05, 5.20)    | 0.0383           |                         |
|                                                  | III                                         | 12/238 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/232 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.57 ( 0.95, 8.08)    | 0.0666           |                         |
|                                                  | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9392                  |
|                                                  | yes                                         | 10/189 ( 5.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/217 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.01 ( 0.75, 5.93)    | 0.1666           |                         |
|                                                  | no                                          | 34/618 ( 5.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 18/591 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.96 ( 1.12, 3.55)    | 0.0187           |                         |
|                                                  | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0344                  |
|                                                  | <1 year                                     | 35/662 ( 5.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/657 ( 2.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.91 ( 1.58, 5.72)    | 0.0006           |                         |
|                                                  | >=1 year                                    | 9/145 ( 6.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/151 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.89 ( 0.36, 2.15)    | 0.7946           |                         |
|                                                  | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2092                  |
|                                                  | yes                                         | 34/640 ( 5.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/667 ( 2.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 1.34, 4.46)    | 0.0029           |                         |
|                                                  | no                                          | 10/167 ( 6.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/141 ( 5.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.12 ( 0.44, 2.93)    | 0.8154           |                         |
|                                                  | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2041                  |
|                                                  | T1                                          | 18/261 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/268 ( 4.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.84 ( 0.88, 4.02)    | 0.1077           |                         |
|                                                  | T2                                          | 20/332 ( 6.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/306 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.09 ( 1.66, 12.32)   | 0.0023           |                         |
|                                                  | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 73 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.65 ( 0.09, 3.91)    | 0.6328           |                         |
|                                                  | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9775                  |
|                                                  | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 78 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                  | Anthracycline + Taxane                      | 27/529 ( 5.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/537 ( 2.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 1.10, 4.06)    | 0.0240           |                         |
|                                                  | Taxane only                                 | 17/195 ( 8.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/191 ( 3.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.73 ( 1.18, 7.09)    | 0.0198           |                         |
|                                                  | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                            | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                     |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Haematochezia | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8488                  |
|                                                     | <=3 positive nodes                          | 7/573 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/575 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.50 ( 1.08, 30.21)   | 0.0403           |                         |
|                                                     | >=4 positive nodes                          | 3/234 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.59 ( 0.46, 72.58)   | 0.2363           |                         |
|                                                     | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9960                  |
|                                                     | 0 positive nodes                            | 2/184 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/187 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                     | 1-3 positive nodes                          | 5/389 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/388 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.08 ( 0.66, 21.55)   | 0.1565           |                         |
|                                                     | >=4 positive nodes                          | 3/234 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.59 ( 0.46, 72.58)   | 0.2363           |                         |
|                                                     | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8454                  |
|                                                     | sequential with chemotherapy                | 6/307 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/303 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.89 ( 0.89, 26.55)   | 0.0734           |                         |
|                                                     | concurrent with chemotherapy                | 4/500 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/505 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.99 ( 0.74, 97.59)   | 0.1108           |                         |
|                                                     | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9921                  |
|                                                     | <65 years                                   | 9/721 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/716 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.75 ( 1.12, 16.92)   | 0.0332           |                         |
|                                                     | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                     | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9998                  |
|                                                     | North America                               | 4/302 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/272 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                     | Europe                                      | 4/381 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/399 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.63 ( 0.51, 19.03)   | 0.2455           |                         |
|                                                     | Rest of the World                           | 2/124 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.67 ( 0.26, 57.35)   | 0.4046           |                         |
|                                                     | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6989                  |
|                                                     | premenopausal                               | 8/421 ( 1.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/414 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.80 ( 1.20, 31.85)   | 0.0282           |                         |
|                                                     | postmenopausal                              | 2/386 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/394 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.63 ( 0.25, 56.81)   | 0.4138           |                         |
|                                                     | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9456                  |
|                                                     | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                     | II                                          | 5/342 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.81 ( 0.93,111.41)   | 0.0694           |                         |
|                                                     | III                                         | 3/238 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.70 ( 0.47, 74.78)   | 0.2241           |                         |
|                                                     | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9928                  |
|                                                     | yes                                         | 1/189 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/217 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                     | no                                          | 9/618 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/591 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.66 ( 1.09, 16.50)   | 0.0374           |                         |
|                                                     | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7994                  |
|                                                     | <1 year                                     | 6/662 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/657 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.84 ( 0.88, 26.23)   | 0.0762           |                         |
|                                                     | >=1 year                                    | 4/145 ( 2.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/151 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.99 ( 0.74, 97.59)   | 0.1107           |                         |
|                                                     | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0617                  |
|                                                     | yes                                         | 9/640 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/667 ( 0.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.51 ( 2.16,212.26)  | 0.0033           |                         |
|                                                     | no                                          | 1/167 ( 0.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/141 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.03, 6.40)    | 0.6863           |                         |
|                                                     | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                     | T1                                          | 4/261 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/268 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.73 ( 0.53, 19.73)   | 0.2278           |                         |
|                                                     | T2                                          | 4/332 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/306 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                     | T3 and above                                | 1/ 75 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                     | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8884                  |
|                                                     | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.18 ( 0.05, 30.20)   | 0.9062           |                         |
|                                                     | Anthracycline + Taxane                      | 8/529 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/537 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.97 ( 1.25, 32.97)   | 0.0243           |                         |
|                                                     | Taxane only                                 | 1/195 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                     | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                           | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                    |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Haemorrhoids | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9073                  |
|                                                    | <=3 positive nodes                          | 8/573 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/575 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.57 ( 1.14, 30.35)   | 0.0353           |                         |
|                                                    | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.76 ( 0.93,110.45)   | 0.0705           |                         |
|                                                    | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8258                  |
|                                                    | 0 positive nodes                            | 2/184 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.34 ( 0.22, 50.67)   | 0.4760           |                         |
|                                                    | 1-3 positive nodes                          | 6/389 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.66 ( 1.14,126.04)   | 0.0426           |                         |
|                                                    | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.76 ( 0.93,110.45)   | 0.0705           |                         |
|                                                    | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6874                  |
|                                                    | sequential with chemotherapy                | 6/307 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.66 ( 1.14,126.05)   | 0.0426           |                         |
|                                                    | concurrent with chemotherapy                | 7/500 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/505 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.15 ( 1.00, 27.88)   | 0.0545           |                         |
|                                                    | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9994                  |
|                                                    | <65 years                                   | 13/721 ( 1.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/716 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.90 ( 1.58, 21.40)   | 0.0060           |                         |
|                                                    | >=65 years                                  | 0/ 86 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                    | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                    | North America                               | 3/302 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/272 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                    | Europe                                      | 6/381 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/399 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 0.63, 11.42)   | 0.2012           |                         |
|                                                    | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                    | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6387                  |
|                                                    | premenopausal                               | 7/421 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/414 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.78 ( 0.91, 25.37)   | 0.0752           |                         |
|                                                    | postmenopausal                              | 6/386 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/394 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.77 ( 1.32,147.16)   | 0.0253           |                         |
|                                                    | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                    | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.08 ( 0.04, 27.31)   | 0.9560           |                         |
|                                                    | II                                          | 5/342 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/322 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                    | III                                         | 6/238 ( 2.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/232 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                    | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5609                  |
|                                                    | yes                                         | 2/189 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/217 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.30 ( 0.22, 49.47)   | 0.4838           |                         |
|                                                    | no                                          | 11/618 ( 1.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/591 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.30 ( 1.69, 40.77)   | 0.0061           |                         |
|                                                    | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9915                  |
|                                                    | <1 year                                     | 8/662 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/657 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.95 ( 0.85, 13.51)   | 0.0939           |                         |
|                                                    | >=1 year                                    | 5/145 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                    | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4183                  |
|                                                    | yes                                         | 11/640 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/667 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.59 ( 1.77, 42.61)   | 0.0047           |                         |
|                                                    | no                                          | 2/167 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.95 ( 0.18, 42.09)   | 0.5816           |                         |
|                                                    | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                    | T1                                          | 3/261 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.39 ( 0.43, 68.74)   | 0.2622           |                         |
|                                                    | T2                                          | 6/332 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/306 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                    | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                    | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9906                  |
|                                                    | Anthracycline only                          | 3/ 82 ( 3.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.21 ( 0.41, 65.02)   | 0.2879           |                         |
|                                                    | Anthracycline + Taxane                      | 10/529 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/537 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.80 ( 1.53, 37.79)   | 0.0102           |                         |
|                                                    | Taxane only                                 | 0/195 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                    | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                     | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                 |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                              |                                             | n/ N (%)          | Median          | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea | Nodal-Status                                |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                              | <=3 positive nodes                          | 266/573 ( 46.4)   | NE ( 6.9, NE )  |          | 125/575 ( 21.7) | NE ( NE , NE ) |          | 2.72 ( 2.20, 3.38)    | <.0001           | 0.4208                  |
|                                              | >=4 positive nodes                          | 88/234 ( 37.6)    | NE ( NE , NE )  |          | 46/233 ( 19.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.58, 3.24)    | <.0001           |                         |
|                                              | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7177                  |
|                                              | 0 positive nodes                            | 87/184 ( 47.3)    | 9.8 ( 1.8, NE ) |          | 41/187 ( 21.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.79 ( 1.93, 4.09)    | <.0001           |                         |
|                                              | 1-3 positive nodes                          | 179/389 ( 46.0)   | NE ( 6.9, NE )  |          | 84/388 ( 21.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.69 ( 2.08, 3.50)    | <.0001           |                         |
|                                              | >=4 positive nodes                          | 88/234 ( 37.6)    | NE ( NE , NE )  |          | 46/233 ( 19.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.58, 3.24)    | <.0001           |                         |
|                                              | Prior Trastuzumab                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1463                  |
|                                              | sequential with chemotherapy                | 115/307 ( 37.5)   | NE ( NE , NE )  |          | 44/303 ( 14.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 3.15 ( 2.24, 4.50)    | <.0001           |                         |
|                                              | concurrent with chemotherapy                | 239/500 ( 47.8)   | NE ( 5.5, NE )  |          | 127/505 ( 25.1) | NE ( NE , NE ) |          | 2.39 ( 1.93, 2.97)    | <.0001           |                         |
|                                              | Age                                         |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5641                  |
|                                              | <65 years                                   | 325/721 ( 45.1)   | NE ( 9.6, NE )  |          | 158/716 ( 22.1) | NE ( NE , NE ) |          | 2.53 ( 2.09, 3.07)    | <.0001           |                         |
|                                              | >=65 years                                  | 29/ 86 ( 33.7)    | NE ( NE , NE )  |          | 13/ 92 ( 14.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 3.11 ( 1.64, 6.23)    | 0.0004           |                         |
|                                              | Region                                      |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6352                  |
|                                              | North America                               | 148/302 ( 49.0)   | 8.5 ( 2.0, NE ) |          | 72/272 ( 26.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.32 ( 1.75, 3.09)    | <.0001           |                         |
|                                              | Europe                                      | 150/381 ( 39.4)   | NE ( NE , NE )  |          | 71/399 ( 17.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.74 ( 2.07, 3.66)    | <.0001           |                         |
|                                              | Rest of the World                           | 56/124 ( 45.2)    | NE ( 1.9, NE )  |          | 28/137 ( 20.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.72 ( 1.74, 4.35)    | <.0001           |                         |
|                                              | Menopausal Status                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3226                  |
|                                              | premenopausal                               | 186/421 ( 44.2)   | NE ( 9.5, NE )  |          | 80/414 ( 19.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.79 ( 2.16, 3.65)    | <.0001           |                         |
|                                              | postmenopausal                              | 168/386 ( 43.5)   | NE ( 8.8, NE )  |          | 91/394 ( 23.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 1.86, 3.11)    | <.0001           |                         |
|                                              | Stage                                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8405                  |
|                                              | I                                           | 41/ 93 ( 44.1)    | NE ( 1.6, NE )  |          | 22/100 ( 22.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.53 ( 1.51, 4.34)    | 0.0003           |                         |
|                                              | II                                          | 164/342 ( 48.0)   | NE ( 2.7, NE )  |          | 73/322 ( 22.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.68 ( 2.04, 3.56)    | <.0001           |                         |
|                                              | III                                         | 98/238 ( 41.2)    | NE (12.1, NE )  |          | 49/232 ( 21.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.35 ( 1.68, 3.35)    | <.0001           |                         |
|                                              | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3802                  |
|                                              | yes                                         | 81/189 ( 42.9)    | NE ( 6.9, NE )  |          | 39/217 ( 18.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 3.03 ( 2.08, 4.48)    | <.0001           |                         |
|                                              | no                                          | 273/618 ( 44.2)   | NE (10.9, NE )  |          | 132/591 ( 22.3) | NE ( NE , NE ) |          | 2.44 ( 1.99, 3.02)    | <.0001           |                         |
|                                              | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5992                  |
|                                              | <1 year                                     | 289/662 ( 43.7)   | NE ( NE , NE )  |          | 135/657 ( 20.5) | NE ( NE , NE ) |          | 2.66 ( 2.17, 3.27)    | <.0001           |                         |
|                                              | >=1 year                                    | 65/145 ( 44.8)    | NE ( 1.4, NE )  |          | 36/151 ( 23.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.29 ( 1.53, 3.48)    | <.0001           |                         |
|                                              | Prior radiotherapy                          |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9833                  |
|                                              | yes                                         | 277/640 ( 43.3)   | NE ( NE , NE )  |          | 139/667 ( 20.8) | NE ( NE , NE ) |          | 2.58 ( 2.11, 3.18)    | <.0001           |                         |
|                                              | no                                          | 77/167 ( 46.1)    | NE ( 1.8, NE )  |          | 32/141 ( 22.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.53 ( 1.69, 3.88)    | <.0001           |                         |
|                                              | T-stage                                     |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7847                  |
|                                              | T1                                          | 125/261 ( 47.9)   | NE ( 1.6, NE )  |          | 60/268 ( 22.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.68 ( 1.98, 3.68)    | <.0001           |                         |
|                                              | T2                                          | 147/332 ( 44.3)   | NE ( 9.3, NE )  |          | 69/306 ( 22.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.45 ( 1.84, 3.28)    | <.0001           |                         |
|                                              | T3 and above                                | 29/ 75 ( 38.7)    | NE ( 4.7, NE )  |          | 12/ 73 ( 16.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.82 ( 1.47, 5.75)    | 0.0015           |                         |
|                                              | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9831                  |
|                                              | Anthracycline only                          | 32/ 82 ( 39.0)    | NE ( 6.1, NE )  |          | 14/ 78 ( 17.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.78 ( 1.51, 5.41)    | 0.0008           |                         |
|                                              | Anthracycline + Taxane                      | 224/529 ( 42.3)   | NE ( NE , NE )  |          | 106/537 ( 19.7) | NE ( NE , NE ) |          | 2.58 ( 2.05, 3.26)    | <.0001           |                         |
|                                              | Taxane only                                 | 98/195 ( 50.3)    | 4.6 ( 1.1, NE ) |          | 51/191 ( 26.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.56 ( 1.83, 3.62)    | <.0001           |                         |
|                                              | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE )  |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                         | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                  |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Stomatitis | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5763                  |
|                                                  | <=3 positive nodes                          | 27/573 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/575 ( 1.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.92 ( 1.49, 6.15)    | 0.0017           |                         |
|                                                  | >=4 positive nodes                          | 9/234 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.00 ( 0.69, 6.53)    | 0.2039           |                         |
|                                                  | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3846                  |
|                                                  | 0 positive nodes                            | 8/184 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/187 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.64 ( 0.56, 5.00)    | 0.3613           |                         |
|                                                  | 1-3 positive nodes                          | 19/389 ( 4.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/388 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.43 ( 1.78, 13.39)   | 0.0012           |                         |
|                                                  | >=4 positive nodes                          | 9/234 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.00 ( 0.69, 6.53)    | 0.2039           |                         |
|                                                  | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4297                  |
|                                                  | sequential with chemotherapy                | 13/307 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/303 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.92 ( 1.38, 13.94)   | 0.0101           |                         |
|                                                  | concurrent with chemotherapy                | 23/500 ( 4.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/505 ( 2.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.20 ( 1.12, 4.58)    | 0.0231           |                         |
|                                                  | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9482                  |
|                                                  | <65 years                                   | 34/721 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/716 ( 2.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.58 ( 1.43, 4.88)    | 0.0015           |                         |
|                                                  | >=65 years                                  | 2/ 86 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.24 ( 0.30, 70.73)   | 0.3177           |                         |
|                                                  | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2745                  |
|                                                  | North America                               | 8/302 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/272 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.39 ( 0.48, 4.24)    | 0.5405           |                         |
|                                                  | Europe                                      | 10/381 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/399 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 0.85, 7.73)    | 0.0993           |                         |
|                                                  | Rest of the World                           | 18/124 ( 14.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5/137 ( 3.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.68 ( 1.87, 14.20)   | 0.0008           |                         |
|                                                  | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1189                  |
|                                                  | premenopausal                               | 15/421 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/414 ( 2.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.66 ( 0.75, 3.83)    | 0.2088           |                         |
|                                                  | postmenopausal                              | 21/386 ( 5.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/394 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.33 ( 1.85, 11.83)   | 0.0006           |                         |
|                                                  | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5788                  |
|                                                  | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/100 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.77 ( 0.10, 4.64)    | 0.7706           |                         |
|                                                  | II                                          | 12/342 ( 3.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/322 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.71 ( 1.00, 8.54)    | 0.0513           |                         |
|                                                  | III                                         | 9/238 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/232 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.94 ( 0.67, 6.32)    | 0.2277           |                         |
|                                                  | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4124                  |
|                                                  | yes                                         | 14/189 ( 7.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/217 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.93 ( 1.50, 12.18)   | 0.0047           |                         |
|                                                  | no                                          | 22/618 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/591 ( 1.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.17 ( 1.07, 4.66)    | 0.0315           |                         |
|                                                  | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2658                  |
|                                                  | <1 year                                     | 30/662 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/657 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.08 ( 1.59, 6.44)    | 0.0008           |                         |
|                                                  | >=1 year                                    | 6/145 ( 4.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/151 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.61 ( 0.48, 5.60)    | 0.4298           |                         |
|                                                  | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7676                  |
|                                                  | yes                                         | 27/640 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/667 ( 1.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.48 ( 1.30, 4.97)    | 0.0054           |                         |
|                                                  | no                                          | 9/167 ( 5.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.18 ( 0.94, 14.36)   | 0.0681           |                         |
|                                                  | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0684                  |
|                                                  | T1                                          | 9/261 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/268 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.74 ( 0.63, 5.21)    | 0.2871           |                         |
|                                                  | T2                                          | 12/332 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/306 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.38 ( 1.74, 41.04)   | 0.0054           |                         |
|                                                  | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 73 ( 6.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.46 ( 0.07, 2.13)    | 0.3372           |                         |
|                                                  | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2033                  |
|                                                  | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.16 ( 0.21, 46.76)   | 0.5197           |                         |
|                                                  | Anthracycline + Taxane                      | 30/529 ( 5.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/537 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.88 ( 1.92, 8.69)    | 0.0001           |                         |
|                                                  | Taxane only                                 | 4/195 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/191 ( 3.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.20, 2.76)    | 0.7059           |                         |
|                                                  | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                       | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                                | <=3 positive nodes                          | 156/573 ( 27.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 42/575 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.76 ( 3.41, 6.77)    | <.0001           | 0.5810                  |
|                                                | >=4 positive nodes                          | 59/234 ( 25.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/233 ( 7.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.89 ( 2.34, 6.79)    | <.0001           |                         |
|                                                | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7403                  |
|                                                | 0 positive nodes                            | 52/184 ( 28.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/187 ( 9.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.23 ( 2.49, 7.55)    | <.0001           |                         |
|                                                | 1-3 positive nodes                          | 104/389 ( 26.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 25/388 ( 6.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.14 ( 3.38, 8.13)    | <.0001           |                         |
|                                                | >=4 positive nodes                          | 59/234 ( 25.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/233 ( 7.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.89 ( 2.34, 6.79)    | <.0001           |                         |
|                                                | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0481                  |
|                                                | sequential with chemotherapy                | 69/307 ( 22.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 27/303 ( 8.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.13 ( 2.03, 4.98)    | <.0001           |                         |
|                                                | concurrent with chemotherapy                | 146/500 ( 29.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 33/505 ( 6.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.60 ( 3.89, 8.31)    | <.0001           |                         |
|                                                | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5224                  |
|                                                | <65 years                                   | 198/721 ( 27.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 56/716 ( 7.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.33 ( 3.24, 5.88)    | <.0001           |                         |
|                                                | >=65 years                                  | 17/ 86 ( 19.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 92 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.39 ( 2.34, 22.36)   | 0.0002           |                         |
|                                                | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1510                  |
|                                                | North America                               | 89/302 ( 29.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/272 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.91 ( 4.12, 12.44)   | <.0001           |                         |
|                                                | Europe                                      | 86/381 ( 22.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 29/399 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.78 ( 2.51, 5.85)    | <.0001           |                         |
|                                                | Rest of the World                           | 40/124 ( 32.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 16/137 ( 11.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 3.44 ( 1.96, 6.32)    | <.0001           |                         |
|                                                | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6845                  |
|                                                | premenopausal                               | 123/421 ( 29.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 35/414 ( 8.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.23 ( 2.94, 6.25)    | <.0001           |                         |
|                                                | postmenopausal                              | 92/386 ( 23.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/394 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.79 ( 3.12, 7.62)    | <.0001           |                         |
|                                                | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9464                  |
|                                                | I                                           | 30/ 93 ( 32.3)    | NE ( 8.8, NE ) |          | 9/100 ( 9.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.05 ( 2.48, 11.34)   | <.0001           |                         |
|                                                | II                                          | 96/342 ( 28.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/322 ( 7.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.55 ( 2.98, 7.23)    | <.0001           |                         |
|                                                | III                                         | 66/238 ( 27.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/232 ( 8.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.19 ( 2.57, 7.19)    | <.0001           |                         |
|                                                | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5619                  |
|                                                | yes                                         | 45/189 ( 23.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 12/217 ( 5.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.19 ( 2.83, 10.27)   | <.0001           |                         |
|                                                | no                                          | 170/618 ( 27.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 48/591 ( 8.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.27 ( 3.12, 5.95)    | <.0001           |                         |
|                                                | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1485                  |
|                                                | <1 year                                     | 174/662 ( 26.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 43/657 ( 6.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.01 ( 3.62, 7.08)    | <.0001           |                         |
|                                                | >=1 year                                    | 41/145 ( 28.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/151 ( 11.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 3.14 ( 1.81, 5.68)    | <.0001           |                         |
|                                                | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2383                  |
|                                                | yes                                         | 163/640 ( 25.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 51/667 ( 7.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.09 ( 3.01, 5.65)    | <.0001           |                         |
|                                                | no                                          | 52/167 ( 31.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 9/141 ( 6.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.57 ( 3.40, 14.30)   | <.0001           |                         |
|                                                | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3246                  |
|                                                | T1                                          | 77/261 ( 29.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/268 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.01 ( 3.64, 10.52)   | <.0001           |                         |
|                                                | T2                                          | 93/332 ( 28.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 29/306 ( 9.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.66 ( 2.44, 5.65)    | <.0001           |                         |
|                                                | T3 and above                                | 20/ 75 ( 26.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 6/ 73 ( 8.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.17 ( 1.77, 11.42)   | 0.0009           |                         |
|                                                | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7117                  |
|                                                | Anthracycline only                          | 19/ 82 ( 23.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 78 ( 10.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.95 ( 1.33, 7.20)    | 0.0074           |                         |
|                                                | Anthracycline + Taxane                      | 135/529 ( 25.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 37/537 ( 6.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.50 ( 3.16, 6.57)    | <.0001           |                         |
|                                                | Taxane only                                 | 61/195 ( 31.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/191 ( 7.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.27 ( 3.07, 9.63)    | <.0001           |                         |
|                                                | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                  | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |        |              | Placebo (N=808) |        |             | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|--------|--------------|-----------------|--------|-------------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                           |                                             | n/ N (%)          | Median | (95% CI)     | n/ N (%)        | Median | (95% CI)    |                       |                  |                         |
| SOC: General disorders and administration site conditions | Nodal-Status                                |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.8991                  |
|                                                           | <=3 positive nodes                          | 263/573 ( 45.9)   | 11.4   | ( 7.1, NE )  | 231/575 ( 40.2) | NE     | ( NE , NE ) | 1.44 ( 1.21, 1.72)    | <.0001           |                         |
|                                                           | >=4 positive nodes                          | 102/234 ( 43.6)   | NE     | ( 7.8, NE )  | 84/233 ( 36.1)  | NE     | ( NE , NE ) | 1.42 ( 1.06, 1.89)    | 0.0175           |                         |
|                                                           | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.9608                  |
|                                                           | 0 positive nodes                            | 80/184 ( 43.5)    | NE     | ( 3.5, NE )  | 79/187 ( 42.2)  | NE     | (11.1, NE ) | 1.42 ( 1.03, 1.94)    | 0.0282           |                         |
|                                                           | 1-3 positive nodes                          | 183/389 ( 47.0)   | 10.3   | ( 5.9, NE )  | 152/388 ( 39.2) | NE     | ( NE , NE ) | 1.46 ( 1.17, 1.81)    | 0.0005           |                         |
|                                                           | >=4 positive nodes                          | 102/234 ( 43.6)   | NE     | ( 7.8, NE )  | 84/233 ( 36.1)  | NE     | ( NE , NE ) | 1.42 ( 1.06, 1.89)    | 0.0175           |                         |
|                                                           | Prior Trastuzumab                           |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.9835                  |
|                                                           | sequential with chemotherapy                | 115/307 ( 37.5)   | NE     | ( NE , NE )  | 99/303 ( 32.7)  | NE     | ( NE , NE ) | 1.42 ( 1.08, 1.86)    | 0.0108           |                         |
|                                                           | concurrent with chemotherapy                | 250/500 ( 50.0)   | 7.9    | ( 5.1, 10.8) | 216/505 ( 42.8) | NE     | ( NE , NE ) | 1.43 ( 1.20, 1.72)    | <.0001           |                         |
|                                                           | Age                                         |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.8699                  |
|                                                           | <65 years                                   | 328/721 ( 45.5)   | NE     | ( 8.6, NE )  | 276/716 ( 38.5) | NE     | ( NE , NE ) | 1.43 ( 1.22, 1.68)    | <.0001           |                         |
|                                                           | >=65 years                                  | 37/ 86 ( 43.0)    | 8.3    | ( 2.8, NE )  | 39/ 92 ( 42.4)  | NE     | ( 6.7, NE ) | 1.45 ( 0.92, 2.30)    | 0.1045           |                         |
|                                                           | Region                                      |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.8025                  |
|                                                           | North America                               | 148/302 ( 49.0)   | 8.0    | ( 5.1, 12.0) | 121/272 ( 44.5) | NE     | ( 8.4, NE ) | 1.36 ( 1.07, 1.73)    | 0.0121           |                         |
|                                                           | Europe                                      | 154/381 ( 40.4)   | NE     | ( NE , NE )  | 138/399 ( 34.6) | NE     | ( NE , NE ) | 1.44 ( 1.14, 1.81)    | 0.0018           |                         |
|                                                           | Rest of the World                           | 63/124 ( 50.8)    | 7.8    | ( 2.5, NE )  | 56/137 ( 40.9)  | NE     | (11.8, NE ) | 1.51 ( 1.05, 2.17)    | 0.0238           |                         |
|                                                           | Menopausal Status                           |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.4204                  |
|                                                           | premenopausal                               | 200/421 ( 47.5)   | 10.9   | ( 7.1, NE )  | 159/414 ( 38.4) | NE     | ( NE , NE ) | 1.52 ( 1.23, 1.87)    | <.0001           |                         |
|                                                           | postmenopausal                              | 165/386 ( 42.7)   | NE     | ( 8.3, NE )  | 156/394 ( 39.6) | NE     | ( NE , NE ) | 1.34 ( 1.07, 1.67)    | 0.0092           |                         |
|                                                           | Stage                                       |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.4455                  |
|                                                           | I                                           | 36/ 93 ( 38.7)    | NE     | ( 2.4, NE )  | 45/100 ( 45.0)  | NE     | ( 6.6, NE ) | 1.16 ( 0.74, 1.79)    | 0.5184           |                         |
|                                                           | II                                          | 162/342 ( 47.4)   | 9.5    | ( 5.8, NE )  | 130/322 ( 40.4) | NE     | ( NE , NE ) | 1.43 ( 1.14, 1.81)    | 0.0020           |                         |
|                                                           | III                                         | 113/238 ( 47.5)   | 8.8    | ( 6.5, NE )  | 85/232 ( 36.6)  | NE     | ( NE , NE ) | 1.59 ( 1.20, 2.11)    | 0.0012           |                         |
|                                                           | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.3834                  |
|                                                           | yes                                         | 77/189 ( 40.7)    | NE     | ( 8.6, NE )  | 84/217 ( 38.7)  | NE     | ( NE , NE ) | 1.27 ( 0.93, 1.73)    | 0.1308           |                         |
|                                                           | no                                          | 288/618 ( 46.6)   | 10.3   | ( 7.2, NE )  | 231/591 ( 39.1) | NE     | ( NE , NE ) | 1.48 ( 1.24, 1.76)    | <.0001           |                         |
|                                                           | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.9297                  |
|                                                           | <1 year                                     | 297/662 ( 44.9)   | 12.0   | ( 8.6, NE )  | 252/657 ( 38.4) | NE     | ( NE , NE ) | 1.42 ( 1.20, 1.68)    | <.0001           |                         |
|                                                           | >=1 year                                    | 68/145 ( 46.9)    | 10.9   | ( 3.3, NE )  | 63/151 ( 41.7)  | NE     | (10.9, NE ) | 1.46 ( 1.04, 2.07)    | 0.0282           |                         |
|                                                           | Prior radiotherapy                          |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.7503                  |
|                                                           | yes                                         | 294/640 ( 45.9)   | 12.0   | ( 7.9, NE )  | 263/667 ( 39.4) | NE     | ( NE , NE ) | 1.41 ( 1.19, 1.67)    | <.0001           |                         |
|                                                           | no                                          | 71/167 ( 42.5)    | NE     | ( 7.2, NE )  | 52/141 ( 36.9)  | NE     | ( NE , NE ) | 1.53 ( 1.07, 2.21)    | 0.0184           |                         |
|                                                           | T-stage                                     |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.8348                  |
|                                                           | T1                                          | 121/261 ( 46.4)   | 8.8    | ( 3.8, NE )  | 105/268 ( 39.2) | NE     | ( NE , NE ) | 1.53 ( 1.18, 1.99)    | 0.0014           |                         |
|                                                           | T2                                          | 156/332 ( 47.0)   | 10.3   | ( 7.1, NE )  | 118/306 ( 38.6) | NE     | ( NE , NE ) | 1.47 ( 1.16, 1.87)    | 0.0015           |                         |
|                                                           | T3 and above                                | 34/ 75 ( 45.3)    | NE     | ( 2.3, NE )  | 32/ 73 ( 43.8)  | NE     | ( 5.9, NE ) | 1.27 ( 0.78, 2.07)    | 0.3271           |                         |
|                                                           | Prior anti-cancer therapy                   |                   |        |              |                 |        |             |                       |                  | 0.2884                  |
|                                                           | Anthracycline only                          | 33/ 82 ( 40.2)    | NE     | ( 5.2, NE )  | 20/ 78 ( 25.6)  | NE     | ( NE , NE ) | 2.13 ( 1.23, 3.78)    | 0.0064           |                         |
|                                                           | Anthracycline + Taxane                      | 237/529 ( 44.8)   | NE     | ( 8.8, NE )  | 200/537 ( 37.2) | NE     | ( NE , NE ) | 1.45 ( 1.20, 1.75)    | <.0001           |                         |
|                                                           | Taxane only                                 | 95/195 ( 48.7)    | 6.6    | ( 3.1, NE )  | 95/191 ( 49.7)  | 9.0    | ( 5.8, NE ) | 1.22 ( 0.92, 1.62)    | 0.1729           |                         |
|                                                           | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE     | ( NE , NE )  | 0/ 2 ( 0.0)     | NE     | ( NE , NE ) | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                                | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                         |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8567                  |
|                                                                         | <=3 positive nodes                          | 167/573 ( 29.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 120/575 ( 20.9) | NE ( NE , NE ) |          | 1.71 ( 1.35, 2.17)    | <.0001           |                         |
|                                                                         | >=4 positive nodes                          | 60/234 ( 25.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 42/233 ( 18.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.64 ( 1.11, 2.45)    | 0.0129           |                         |
|                                                                         | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5241                  |
|                                                                         | 0 positive nodes                            | 48/184 ( 26.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 44/187 ( 23.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.43 ( 0.95, 2.17)    | 0.0873           |                         |
|                                                                         | 1-3 positive nodes                          | 119/389 ( 30.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 76/388 ( 19.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.87 ( 1.41, 2.51)    | <.0001           |                         |
|                                                                         | >=4 positive nodes                          | 60/234 ( 25.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 42/233 ( 18.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.64 ( 1.11, 2.45)    | 0.0129           |                         |
|                                                                         | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3375                  |
|                                                                         | sequential with chemotherapy                | 72/307 ( 23.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 44/303 ( 14.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.94 ( 1.34, 2.85)    | 0.0004           |                         |
|                                                                         | concurrent with chemotherapy                | 155/500 ( 31.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 118/505 ( 23.4) | NE ( NE , NE ) |          | 1.59 ( 1.25, 2.03)    | 0.0001           |                         |
|                                                                         | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1519                  |
|                                                                         | <65 years                                   | 199/721 ( 27.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 146/716 ( 20.4) | NE ( NE , NE ) |          | 1.60 ( 1.29, 1.98)    | <.0001           |                         |
|                                                                         | >=65 years                                  | 28/ 86 ( 32.6)    | NE ( 6.2, NE ) |          | 16/ 92 ( 17.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.77 ( 1.50, 5.27)    | 0.0008           |                         |
|                                                                         | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4414                  |
|                                                                         | North America                               | 111/302 ( 36.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 82/272 ( 30.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.51 ( 1.14, 2.02)    | 0.0042           |                         |
|                                                                         | Europe                                      | 88/381 ( 23.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 57/399 ( 14.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.91 ( 1.37, 2.68)    | 0.0001           |                         |
|                                                                         | Rest of the World                           | 28/124 ( 22.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 23/137 ( 16.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.55 ( 0.89, 2.71)    | 0.1190           |                         |
|                                                                         | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0845                  |
|                                                                         | premenopausal                               | 120/421 ( 28.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 69/414 ( 16.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.04 ( 1.52, 2.75)    | <.0001           |                         |
|                                                                         | postmenopausal                              | 107/386 ( 27.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 93/394 ( 23.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.43 ( 1.08, 1.90)    | 0.0110           |                         |
|                                                                         | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6438                  |
|                                                                         | I                                           | 23/ 93 ( 24.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/100 ( 24.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.31 ( 0.73, 2.34)    | 0.3545           |                         |
|                                                                         | II                                          | 109/342 ( 31.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 72/322 ( 22.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.73 ( 1.29, 2.34)    | 0.0002           |                         |
|                                                                         | III                                         | 67/238 ( 28.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 43/232 ( 18.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.78 ( 1.21, 2.62)    | 0.0029           |                         |
|                                                                         | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3904                  |
|                                                                         | yes                                         | 43/189 ( 22.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 41/217 ( 18.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.43 ( 0.93, 2.20)    | 0.1023           |                         |
|                                                                         | no                                          | 184/618 ( 29.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 121/591 ( 20.5) | NE ( NE , NE ) |          | 1.76 ( 1.40, 2.21)    | <.0001           |                         |
|                                                                         | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6059                  |
|                                                                         | <1 year                                     | 190/662 ( 28.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 131/657 ( 19.9) | NE ( NE , NE ) |          | 1.73 ( 1.38, 2.16)    | <.0001           |                         |
|                                                                         | >=1 year                                    | 37/145 ( 25.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/151 ( 20.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.51 ( 0.94, 2.46)    | 0.0874           |                         |
|                                                                         | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4410                  |
|                                                                         | yes                                         | 180/640 ( 28.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 137/667 ( 20.5) | NE ( NE , NE ) |          | 1.62 ( 1.30, 2.03)    | <.0001           |                         |
|                                                                         | no                                          | 47/167 ( 28.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/141 ( 17.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.06 ( 1.28, 3.41)    | 0.0029           |                         |
|                                                                         | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4059                  |
|                                                                         | T1                                          | 81/261 ( 31.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 57/268 ( 21.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.83 ( 1.30, 2.58)    | 0.0004           |                         |
|                                                                         | T2                                          | 99/332 ( 29.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 59/306 ( 19.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.83 ( 1.33, 2.54)    | 0.0002           |                         |
|                                                                         | T3 and above                                | 20/ 75 ( 26.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 20/ 73 ( 27.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.14 ( 0.61, 2.13)    | 0.6790           |                         |
|                                                                         | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3274                  |
|                                                                         | Anthracycline only                          | 22/ 82 ( 26.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 78 ( 10.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.30 ( 1.52, 7.94)    | 0.0023           |                         |
|                                                                         | Anthracycline + Taxane                      | 136/529 ( 25.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 98/537 ( 18.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.65 ( 1.28, 2.15)    | 0.0001           |                         |
|                                                                         | Taxane only                                 | 69/195 ( 35.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 56/191 ( 29.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.52 ( 1.07, 2.17)    | 0.0199           |                         |
|                                                                         | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                                | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                         |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Malaise | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1979                  |
|                                                                         | <=3 positive nodes                          | 13/573 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/575 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.85 ( 1.56, 21.18)   | 0.0065           |                         |
|                                                                         | >=4 positive nodes                          | 2/234 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.07 ( 0.13, 8.90)    | 0.9484           |                         |
|                                                                         | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3594                  |
|                                                                         | 0 positive nodes                            | 7/184 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.67 ( 1.52,162.94)   | 0.0160           |                         |
|                                                                         | 1-3 positive nodes                          | 6/389 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/388 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.22 ( 0.74, 22.02)   | 0.1300           |                         |
|                                                                         | >=4 positive nodes                          | 2/234 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.07 ( 0.13, 8.90)    | 0.9484           |                         |
|                                                                         | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0307                  |
|                                                                         | sequential with chemotherapy                | 3/307 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/303 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.81 ( 0.16, 3.68)    | 0.7802           |                         |
|                                                                         | concurrent with chemotherapy                | 12/500 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/505 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.37 ( 2.63,243.68)  | 0.0012           |                         |
|                                                                         | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4715                  |
|                                                                         | <65 years                                   | 14/721 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/716 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.80 ( 1.36, 13.43)   | 0.0114           |                         |
|                                                                         | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.23 ( 0.05, 31.30)   | 0.8822           |                         |
|                                                                         | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4737                  |
|                                                                         | North America                               | 6/302 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/272 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.96 ( 1.02,112.78)   | 0.0603           |                         |
|                                                                         | Europe                                      | 5/381 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.88 ( 0.94,112.78)   | 0.0670           |                         |
|                                                                         | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/137 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.56 ( 0.34, 7.93)    | 0.5577           |                         |
|                                                                         | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2128                  |
|                                                                         | premenopausal                               | 11/421 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/414 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.81 ( 1.56, 37.55)   | 0.0096           |                         |
|                                                                         | postmenopausal                              | 4/386 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/394 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.57 ( 0.34, 7.99)    | 0.5545           |                         |
|                                                                         | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6431                  |
|                                                                         | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.61 ( 0.25, 56.85)   | 0.4188           |                         |
|                                                                         | II                                          | 7/342 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.19 ( 1.28,134.60)   | 0.0311           |                         |
|                                                                         | III                                         | 4/238 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/232 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.08 ( 0.41, 15.05)   | 0.3860           |                         |
|                                                                         | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6694                  |
|                                                                         | yes                                         | 4/189 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/217 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.22 ( 0.77,102.36)   | 0.0994           |                         |
|                                                                         | no                                          | 11/618 ( 1.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/591 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.87 ( 0.98, 10.37)   | 0.0591           |                         |
|                                                                         | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9896                  |
|                                                                         | <1 year                                     | 9/662 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/657 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.98 ( 0.68, 6.46)    | 0.2124           |                         |
|                                                                         | >=1 year                                    | 6/145 ( 4.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9876                  |
|                                                                         | yes                                         | 12/640 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/667 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.77 ( 1.03, 8.72)    | 0.0462           |                         |
|                                                                         | no                                          | 3/167 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5829                  |
|                                                                         | T1                                          | 4/261 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/268 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.64 ( 0.36, 8.35)    | 0.5151           |                         |
|                                                                         | T2                                          | 6/332 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.56 ( 0.95,105.10)   | 0.0732           |                         |
|                                                                         | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                                         | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | Anthracycline + Taxane                      | 12/529 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/537 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.30 ( 1.15, 11.80)   | 0.0287           |                         |
|                                                                         | Taxane only                                 | 3/195 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                                             | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                                      |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Mucosal inflammation | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9879                  |
|                                                                                      | <=3 positive nodes                          | 23/573 ( 4.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/575 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.54 ( 1.97, 12.31)   | 0.0003           |                         |
|                                                                                      | >=4 positive nodes                          | 6/234 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                                      | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0430                  |
|                                                                                      | 0 positive nodes                            | 4/184 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/187 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.00 ( 0.25, 3.79)    | 0.9956           |                         |
|                                                                                      | 1-3 positive nodes                          | 19/389 ( 4.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 21.83 ( 4.53, 392.30) | <.0001           |                         |
|                                                                                      | >=4 positive nodes                          | 6/234 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                                      | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1437                  |
|                                                                                      | sequential with chemotherapy                | 15/307 ( 4.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 17.49 ( 3.54, 316.44) | 0.0001           |                         |
|                                                                                      | concurrent with chemotherapy                | 14/500 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/505 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.23 ( 1.23, 10.01)   | 0.0174           |                         |
|                                                                                      | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0664                  |
|                                                                                      | <65 years                                   | 28/721 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/716 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.90 ( 3.10, 26.70)   | <.0001           |                         |
|                                                                                      | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.85 ( 0.04, 9.20)    | 0.8991           |                         |
|                                                                                      | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8290                  |
|                                                                                      | North America                               | 7/302 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/272 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.87 ( 1.39, 147.35)  | 0.0226           |                         |
|                                                                                      | Europe                                      | 12/381 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/399 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.35 ( 2.00, 47.27)   | 0.0022           |                         |
|                                                                                      | Rest of the World                           | 10/124 ( 8.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/137 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.05 ( 1.24, 18.07)   | 0.0214           |                         |
|                                                                                      | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1870                  |
|                                                                                      | premenopausal                               | 19/421 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/414 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.62 ( 3.08, 66.69)  | <.0001           |                         |
|                                                                                      | postmenopausal                              | 10/386 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/394 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.01 ( 1.00, 11.03)   | 0.0508           |                         |
|                                                                                      | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6293                  |
|                                                                                      | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.25 ( 0.05, 31.78)   | 0.8742           |                         |
|                                                                                      | II                                          | 16/342 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/322 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.92 ( 1.97, 25.49)   | 0.0014           |                         |
|                                                                                      | III                                         | 7/238 ( 2.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/232 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                                      | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7679                  |
|                                                                                      | yes                                         | 7/189 ( 3.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/217 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.65 ( 1.12, 31.24)   | 0.0354           |                         |
|                                                                                      | no                                          | 22/618 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/591 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.08 ( 2.33, 20.83)   | 0.0002           |                         |
|                                                                                      | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9842                  |
|                                                                                      | <1 year                                     | 24/662 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/657 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.55 ( 1.98, 12.30)   | 0.0003           |                         |
|                                                                                      | >=1 year                                    | 5/145 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                                      | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9849                  |
|                                                                                      | yes                                         | 24/640 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/667 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.80 ( 2.09, 12.98)   | 0.0001           |                         |
|                                                                                      | no                                          | 5/167 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                                      | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8817                  |
|                                                                                      | T1                                          | 7/261 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.50 ( 1.51, 159.08)  | 0.0165           |                         |
|                                                                                      | T2                                          | 13/332 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/306 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.60 ( 1.48, 20.10)   | 0.0089           |                         |
|                                                                                      | T3 and above                                | 4/ 75 ( 5.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                                      | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9942                  |
|                                                                                      | Anthracycline only                          | 3/ 82 ( 3.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                                      | Anthracycline + Taxane                      | 19/529 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/537 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.50 ( 2.06, 18.98)   | 0.0005           |                         |
|                                                                                      | Taxane only                                 | 7/195 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.16 ( 1.00, 28.02)   | 0.0542           |                         |
|                                                                                      | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                         | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                  |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|------------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                  |                                             | n/ N (%)          | Median           | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Infections and infestations | Nodal-Status                                |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4541                  |
|                                  | <=3 positive nodes                          | 186/573 ( 32.5)   | NE ( NE , NE )   |          | 160/575 ( 27.8) | NE ( NE , NE ) |          | 1.56 ( 1.26, 1.92)    | <.0001           |                         |
|                                  | >=4 positive nodes                          | 83/234 ( 35.5)    | NE (10.7, NE )   |          | 58/233 ( 24.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.83 ( 1.31, 2.58)    | 0.0003           |                         |
|                                  | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1114                  |
|                                  | 0 positive nodes                            | 64/184 ( 34.8)    | 11.6 ( 7.6, NE ) |          | 49/187 ( 26.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.12 ( 1.46, 3.11)    | <.0001           |                         |
|                                  | 1-3 positive nodes                          | 122/389 ( 31.4)   | NE ( NE , NE )   |          | 111/388 ( 28.6) | NE ( NE , NE ) |          | 1.36 ( 1.05, 1.76)    | 0.0200           |                         |
|                                  | >=4 positive nodes                          | 83/234 ( 35.5)    | NE (10.7, NE )   |          | 58/233 ( 24.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.83 ( 1.31, 2.58)    | 0.0003           |                         |
|                                  | Prior Trastuzumab                           |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7639                  |
|                                  | sequential with chemotherapy                | 93/307 ( 30.3)    | NE ( NE , NE )   |          | 73/303 ( 24.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.70 ( 1.25, 2.31)    | 0.0006           |                         |
|                                  | concurrent with chemotherapy                | 176/500 ( 35.2)   | NE (11.6, NE )   |          | 145/505 ( 28.7) | NE ( NE , NE ) |          | 1.60 ( 1.29, 2.00)    | <.0001           |                         |
|                                  | Age                                         |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6515                  |
|                                  | <65 years                                   | 249/721 ( 34.5)   | NE ( NE , NE )   |          | 199/716 ( 27.8) | NE ( NE , NE ) |          | 1.60 ( 1.33, 1.93)    | <.0001           |                         |
|                                  | >=65 years                                  | 20/ 86 ( 23.3)    | NE ( 7.3, NE )   |          | 19/ 92 ( 20.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.99 ( 1.05, 3.78)    | 0.0313           |                         |
|                                  | Region                                      |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1575                  |
|                                  | North America                               | 107/302 ( 35.4)   | NE ( 8.6, NE )   |          | 83/272 ( 30.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.64 ( 1.23, 2.20)    | 0.0007           |                         |
|                                  | Europe                                      | 109/381 ( 28.6)   | NE ( NE , NE )   |          | 79/399 ( 19.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.89 ( 1.42, 2.54)    | <.0001           |                         |
|                                  | Rest of the World                           | 53/124 ( 42.7)    | 10.3 ( 7.9, NE ) |          | 56/137 ( 40.9)  | NE (10.1, NE ) |          | 1.20 ( 0.82, 1.75)    | 0.3335           |                         |
|                                  | Menopausal Status                           |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3130                  |
|                                  | premenopausal                               | 141/421 ( 33.5)   | NE ( NE , NE )   |          | 114/414 ( 27.5) | NE ( NE , NE ) |          | 1.49 ( 1.17, 1.92)    | 0.0013           |                         |
|                                  | postmenopausal                              | 128/386 ( 33.2)   | NE (11.5, NE )   |          | 104/394 ( 26.4) | NE ( NE , NE ) |          | 1.81 ( 1.40, 2.36)    | <.0001           |                         |
|                                  | Stage                                       |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5975                  |
|                                  | I                                           | 23/ 93 ( 24.7)    | NE ( 9.8, NE )   |          | 22/100 ( 22.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.82 ( 1.01, 3.31)    | 0.0437           |                         |
|                                  | II                                          | 111/342 ( 32.5)   | NE ( NE , NE )   |          | 95/322 ( 29.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.43 ( 1.09, 1.88)    | 0.0105           |                         |
|                                  | III                                         | 87/238 ( 36.6)    | NE ( 8.9, NE )   |          | 63/232 ( 27.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.80 ( 1.30, 2.50)    | 0.0003           |                         |
|                                  | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7999                  |
|                                  | yes                                         | 63/189 ( 33.3)    | NE (11.6, NE )   |          | 59/217 ( 27.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.51 ( 1.06, 2.17)    | 0.0215           |                         |
|                                  | no                                          | 206/618 ( 33.3)   | NE ( NE , NE )   |          | 159/591 ( 26.9) | NE ( NE , NE ) |          | 1.67 ( 1.36, 2.06)    | <.0001           |                         |
|                                  | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7181                  |
|                                  | <1 year                                     | 224/662 ( 33.8)   | NE ( NE , NE )   |          | 177/657 ( 26.9) | NE ( NE , NE ) |          | 1.65 ( 1.36, 2.02)    | <.0001           |                         |
|                                  | >=1 year                                    | 45/145 ( 31.0)    | NE (11.6, NE )   |          | 41/151 ( 27.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.54 ( 1.00, 2.36)    | 0.0461           |                         |
|                                  | Prior radiotherapy                          |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3072                  |
|                                  | yes                                         | 217/640 ( 33.9)   | NE ( NE , NE )   |          | 174/667 ( 26.1) | NE ( NE , NE ) |          | 1.70 ( 1.39, 2.08)    | <.0001           |                         |
|                                  | no                                          | 52/167 ( 31.1)    | NE (10.1, NE )   |          | 44/141 ( 31.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.38 ( 0.92, 2.07)    | 0.1151           |                         |
|                                  | T-stage                                     |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3125                  |
|                                  | T1                                          | 75/261 ( 28.7)    | NE ( NE , NE )   |          | 75/268 ( 28.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 0.99, 1.88)    | 0.0566           |                         |
|                                  | T2                                          | 114/332 ( 34.3)   | NE ( NE , NE )   |          | 81/306 ( 26.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.72 ( 1.30, 2.30)    | 0.0002           |                         |
|                                  | T3 and above                                | 30/ 75 ( 40.0)    | 8.5 ( 5.7, NE )  |          | 20/ 73 ( 27.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.34 ( 1.33, 4.21)    | 0.0027           |                         |
|                                  | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7588                  |
|                                  | Anthracycline only                          | 17/ 82 ( 20.7)    | NE ( NE , NE )   |          | 19/ 78 ( 24.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.19 ( 0.61, 2.31)    | 0.5953           |                         |
|                                  | Anthracycline + Taxane                      | 185/529 ( 35.0)   | NE ( NE , NE )   |          | 142/537 ( 26.4) | NE ( NE , NE ) |          | 1.69 ( 1.36, 2.11)    | <.0001           |                         |
|                                  | Taxane only                                 | 67/195 ( 34.4)    | NE ( 7.8, NE )   |          | 56/191 ( 29.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.68 ( 1.18, 2.42)    | 0.0038           |                         |
|                                  | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE )   |          | 1/ 2 ( 50.0)    | NE ( 2.2, NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                          | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                   |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Infections and infestations - PT: Cellulitis | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5090                  |
|                                                   | <=3 positive nodes                          | 11/573 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/575 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.62 ( 1.23, 13.06)   | 0.0188           |                         |
|                                                   | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.92 ( 0.47, 9.37)    | 0.3634           |                         |
|                                                   | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9707                  |
|                                                   | 0 positive nodes                            | 3/184 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/187 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | 1-3 positive nodes                          | 8/389 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/388 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.46 ( 0.77, 9.22)    | 0.1291           |                         |
|                                                   | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.92 ( 0.47, 9.37)    | 0.3634           |                         |
|                                                   | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5684                  |
|                                                   | sequential with chemotherapy                | 4/307 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.42 ( 0.80,106.07)   | 0.0896           |                         |
|                                                   | concurrent with chemotherapy                | 12/500 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/505 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 0.97, 7.17)    | 0.0593           |                         |
|                                                   | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7029                  |
|                                                   | <65 years                                   | 15/721 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/716 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.04 ( 1.23, 8.54)    | 0.0155           |                         |
|                                                   | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.21 ( 0.09, 55.81)   | 0.5657           |                         |
|                                                   | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1171                  |
|                                                   | North America                               | 11/302 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/272 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.38 ( 1.71, 41.30)   | 0.0058           |                         |
|                                                   | Europe                                      | 3/381 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.97 ( 0.51, 80.34)   | 0.1968           |                         |
|                                                   | Rest of the World                           | 2/124 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/137 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.65 ( 0.09, 3.34)    | 0.6180           |                         |
|                                                   | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1571                  |
|                                                   | premenopausal                               | 9/421 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/414 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.75 ( 0.63, 5.22)    | 0.2836           |                         |
|                                                   | postmenopausal                              | 7/386 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/394 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.11 ( 1.79,189.15)  | 0.0075           |                         |
|                                                   | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9902                  |
|                                                   | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | II                                          | 4/342 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/322 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.54 ( 0.50, 18.33)   | 0.2647           |                         |
|                                                   | III                                         | 7/238 ( 2.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/232 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.03 ( 0.61, 7.74)    | 0.2512           |                         |
|                                                   | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7684                  |
|                                                   | yes                                         | 5/189 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/217 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.60 ( 0.77, 25.17)   | 0.1022           |                         |
|                                                   | no                                          | 11/618 ( 1.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/591 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.67 ( 0.97, 8.49)    | 0.0583           |                         |
|                                                   | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9906                  |
|                                                   | <1 year                                     | 13/662 ( 2.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/657 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.29 ( 0.94, 6.11)    | 0.0692           |                         |
|                                                   | >=1 year                                    | 3/145 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9836                  |
|                                                   | yes                                         | 11/640 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/667 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.76 ( 1.00, 8.79)    | 0.0496           |                         |
|                                                   | no                                          | 5/167 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/141 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.19 ( 0.69, 22.28)   | 0.1424           |                         |
|                                                   | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8922                  |
|                                                   | T1                                          | 3/261 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/268 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | T2                                          | 6/332 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/306 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 0.41, 4.74)    | 0.6064           |                         |
|                                                   | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.57 ( 0.24, 55.56)   | 0.4261           |                         |
|                                                   | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9769                  |
|                                                   | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Anthracycline + Taxane                      | 13/529 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/537 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.19 ( 1.20, 9.95)    | 0.0200           |                         |
|                                                   | Taxane only                                 | 3/195 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.03 ( 0.34, 15.46)   | 0.4279           |                         |
|                                                   | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                        | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                 |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Infections and infestations - PT: Cystitis | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                                 | <=3 positive nodes                          | 12/573 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/575 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.71 ( 0.72, 4.21)    | 0.2180           | 0.3633                  |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 9/234 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.44 ( 1.02, 15.51)   | 0.0488           |                         |
|                                                 | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6530                  |
|                                                 | 0 positive nodes                            | 4/184 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/187 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.73 ( 0.38, 8.88)    | 0.4713           |                         |
|                                                 | 1-3 positive nodes                          | 8/389 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/388 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.67 ( 0.58, 5.07)    | 0.3404           |                         |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 9/234 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.44 ( 1.02, 15.51)   | 0.0488           |                         |
|                                                 | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1932                  |
|                                                 | sequential with chemotherapy                | 9/307 ( 2.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/303 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.35 ( 0.51, 3.60)    | 0.5384           |                         |
|                                                 | concurrent with chemotherapy                | 12/500 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/505 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.78 ( 1.32, 13.56)   | 0.0134           |                         |
|                                                 | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9861                  |
|                                                 | <65 years                                   | 18/721 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/716 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.79 ( 0.87, 3.83)    | 0.1122           |                         |
|                                                 | >=65 years                                  | 3/ 86 ( 3.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                 | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3362                  |
|                                                 | North America                               | 6/302 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/272 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.31 ( 0.61, 11.00)   | 0.2237           |                         |
|                                                 | Europe                                      | 7/381 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/399 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.28 ( 0.44, 3.75)    | 0.6416           |                         |
|                                                 | Rest of the World                           | 8/124 ( 6.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/137 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.01 ( 1.25, 33.22)   | 0.0236           |                         |
|                                                 | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9029                  |
|                                                 | premenopausal                               | 9/421 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/414 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.05 ( 0.71, 6.68)    | 0.1894           |                         |
|                                                 | postmenopausal                              | 12/386 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/394 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.30 ( 0.92, 6.21)    | 0.0722           |                         |
|                                                 | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6363                  |
|                                                 | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/100 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.03, 5.67)    | 0.6133           |                         |
|                                                 | II                                          | 9/342 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/322 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.77 ( 0.90, 10.24)   | 0.0779           |                         |
|                                                 | III                                         | 8/238 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/232 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.34 ( 0.74, 8.80)    | 0.1523           |                         |
|                                                 | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9795                  |
|                                                 | yes                                         | 3/189 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/217 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.09 ( 0.35, 15.92)   | 0.4092           |                         |
|                                                 | no                                          | 18/618 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/591 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.12 ( 0.99, 4.78)    | 0.0522           |                         |
|                                                 | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8659                  |
|                                                 | <1 year                                     | 19/662 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/657 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 1.00, 4.51)    | 0.0499           |                         |
|                                                 | >=1 year                                    | 2/145 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/151 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.93 ( 0.28, 63.03)   | 0.3574           |                         |
|                                                 | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9825                  |
|                                                 | yes                                         | 15/640 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/667 ( 1.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.57 ( 0.73, 3.42)    | 0.2420           |                         |
|                                                 | no                                          | 6/167 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                 | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3152                  |
|                                                 | T1                                          | 4/261 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/268 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.95 ( 0.24, 3.62)    | 0.9452           |                         |
|                                                 | T2                                          | 14/332 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/306 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.00 ( 1.43, 14.14)   | 0.0082           |                         |
|                                                 | T3 and above                                | 0/ 75 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                 | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9528                  |
|                                                 | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.58 ( 0.24, 55.80)   | 0.4247           |                         |
|                                                 | Anthracycline + Taxane                      | 14/529 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/537 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.88 ( 0.82, 4.52)    | 0.1333           |                         |
|                                                 | Taxane only                                 | 5/195 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.09 ( 0.66, 21.69)   | 0.1569           |                         |
|                                                 | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                          | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                   |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Infections and infestations - PT: Paronychia | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9889                  |
|                                                   | <=3 positive nodes                          | 11/573 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/575 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 14.40 ( 2.80,263.33)  | 0.0007           |                         |
|                                                   | >=4 positive nodes                          | 10/234 ( 4.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                   | 0 positive nodes                            | 4/184 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.77 ( 0.85,113.31)   | 0.0774           |                         |
|                                                   | 1-3 positive nodes                          | 7/389 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/388 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | >=4 positive nodes                          | 10/234 ( 4.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9905                  |
|                                                   | sequential with chemotherapy                | 10/307 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/303 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | concurrent with chemotherapy                | 11/500 ( 2.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/505 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.90 ( 2.70,254.13)  | 0.0009           |                         |
|                                                   | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9920                  |
|                                                   | <65 years                                   | 19/721 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/716 ( 0.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 23.53 ( 4.88,422.73)  | <.0001           |                         |
|                                                   | >=65 years                                  | 2/ 86 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                   | North America                               | 3/302 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/272 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Europe                                      | 8/381 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/399 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Rest of the World                           | 10/124 ( 8.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.26 ( 2.54,243.36)  | 0.0013           |                         |
|                                                   | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9888                  |
|                                                   | premenopausal                               | 10/421 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/414 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.38 ( 2.37,227.05)  | 0.0021           |                         |
|                                                   | postmenopausal                              | 11/386 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/394 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                   | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | II                                          | 6/342 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.91 ( 1.18,130.81)   | 0.0377           |                         |
|                                                   | III                                         | 10/238 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/232 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9921                  |
|                                                   | yes                                         | 4/189 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/217 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | no                                          | 17/618 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/591 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 20.61 ( 4.23,371.57)  | <.0001           |                         |
|                                                   | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9899                  |
|                                                   | <1 year                                     | 18/662 ( 2.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/657 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | >=1 year                                    | 3/145 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/151 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.06 ( 0.52, 82.16)   | 0.1904           |                         |
|                                                   | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9898                  |
|                                                   | yes                                         | 17/640 ( 2.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/667 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | no                                          | 4/167 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.47 ( 0.66, 87.49)   | 0.1432           |                         |
|                                                   | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                   | T1                                          | 3/261 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/268 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | T2                                          | 12/332 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.81 ( 2.72,251.55)  | 0.0009           |                         |
|                                                   | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                   | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Anthracycline + Taxane                      | 18/529 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/537 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 22.36 ( 4.62,402.56)  | <.0001           |                         |
|                                                   | Taxane only                                 | 1/195 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                   | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                       | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Infections and infestations - PT: Urinary tract infection | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8464                  |
|                                                                | <=3 positive nodes                          | 29/573 ( 5.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/575 ( 2.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.64 ( 1.42, 5.16)    | 0.0020           |                         |
|                                                                | >=4 positive nodes                          | 6/234 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.38 ( 0.63, 11.28)   | 0.2066           |                         |
|                                                                | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7942                  |
|                                                                | 0 positive nodes                            | 10/184 ( 5.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/187 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.70 ( 1.23, 13.55)   | 0.0188           |                         |
|                                                                | 1-3 positive nodes                          | 19/389 ( 4.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/388 ( 2.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.29 ( 1.08, 5.13)    | 0.0298           |                         |
|                                                                | >=4 positive nodes                          | 6/234 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.38 ( 0.63, 11.28)   | 0.2066           |                         |
|                                                                | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5828                  |
|                                                                | sequential with chemotherapy                | 6/307 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/303 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.81 ( 0.52, 7.12)    | 0.3501           |                         |
|                                                                | concurrent with chemotherapy                | 29/500 ( 5.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/505 ( 2.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.80 ( 1.49, 5.58)    | 0.0013           |                         |
|                                                                | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7557                  |
|                                                                | <65 years                                   | 31/721 ( 4.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/716 ( 2.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.50 ( 1.37, 4.77)    | 0.0026           |                         |
|                                                                | >=65 years                                  | 4/ 86 ( 4.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.15 ( 0.61, 22.88)   | 0.1652           |                         |
|                                                                | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9484                  |
|                                                                | North America                               | 22/302 ( 7.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/272 ( 4.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 1.19, 5.15)    | 0.0147           |                         |
|                                                                | Europe                                      | 9/381 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/399 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.86 ( 0.67, 5.56)    | 0.2318           |                         |
|                                                                | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2833                  |
|                                                                | premenopausal                               | 19/421 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/414 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.84 ( 1.62, 10.56)   | 0.0020           |                         |
|                                                                | postmenopausal                              | 16/386 ( 4.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/394 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.84 ( 0.86, 4.09)    | 0.1147           |                         |
|                                                                | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9622                  |
|                                                                | I                                           | 4/ 93 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/100 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.21 ( 0.62, 23.28)   | 0.1574           |                         |
|                                                                | II                                          | 16/342 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/322 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.66 ( 1.13, 6.94)    | 0.0252           |                         |
|                                                                | III                                         | 8/238 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/232 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.31 ( 0.73, 8.67)    | 0.1594           |                         |
|                                                                | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1488                  |
|                                                                | yes                                         | 10/189 ( 5.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/217 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.57 ( 0.63, 3.96)    | 0.3213           |                         |
|                                                                | no                                          | 25/618 ( 4.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/591 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.70 ( 1.74, 8.78)    | 0.0006           |                         |
|                                                                | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3504                  |
|                                                                | <1 year                                     | 29/662 ( 4.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/657 ( 1.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.01 ( 1.57, 6.13)    | 0.0008           |                         |
|                                                                | >=1 year                                    | 6/145 ( 4.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/151 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.51 ( 0.45, 5.25)    | 0.4949           |                         |
|                                                                | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9731                  |
|                                                                | yes                                         | 28/640 ( 4.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/667 ( 2.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.55 ( 1.37, 5.00)    | 0.0030           |                         |
|                                                                | no                                          | 7/167 ( 4.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.56 ( 0.71, 11.94)   | 0.1584           |                         |
|                                                                | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9015                  |
|                                                                | T1                                          | 12/261 ( 4.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/268 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.06 ( 1.13, 9.63)    | 0.0276           |                         |
|                                                                | T2                                          | 11/332 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/306 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.13 ( 1.07, 11.30)   | 0.0397           |                         |
|                                                                | T3 and above                                | 5/ 75 ( 6.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 73 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.18 ( 0.53, 10.69)   | 0.2759           |                         |
|                                                                | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3263                  |
|                                                                | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.82 ( 0.27, 60.93)   | 0.3774           |                         |
|                                                                | Anthracycline + Taxane                      | 16/529 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/537 ( 2.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.57 ( 0.75, 3.41)    | 0.2310           |                         |
|                                                                | Taxane only                                 | 17/195 ( 8.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/191 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.88 ( 2.17, 20.46)   | 0.0003           |                         |
|                                                                | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT            | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                     |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Investigations | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                     | <=3 positive nodes                          | 124/573 ( 21.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 119/575 ( 20.7) | NE ( NE , NE ) |          | 1.36 ( 1.05, 1.75)    | 0.0169           | 0.5452                  |
|                     | >=4 positive nodes                          | 55/234 ( 23.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 42/233 ( 18.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.57 ( 1.05, 2.36)    | 0.0261           |                         |
|                     | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6429                  |
|                     | 0 positive nodes                            | 33/184 ( 17.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 40/187 ( 21.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.23 ( 0.77, 1.96)    | 0.3819           |                         |
|                     | 1-3 positive nodes                          | 91/389 ( 23.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 79/388 ( 20.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.43 ( 1.06, 1.93)    | 0.0203           |                         |
|                     | >=4 positive nodes                          | 55/234 ( 23.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 42/233 ( 18.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.57 ( 1.05, 2.36)    | 0.0261           |                         |
|                     | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4217                  |
|                     | sequential with chemotherapy                | 65/307 ( 21.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 52/303 ( 17.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.56 ( 1.09, 2.26)    | 0.0155           |                         |
|                     | concurrent with chemotherapy                | 114/500 ( 22.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 109/505 ( 21.6) | NE ( NE , NE ) |          | 1.34 ( 1.03, 1.74)    | 0.0287           |                         |
|                     | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5085                  |
|                     | <65 years                                   | 159/721 ( 22.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 142/716 ( 19.8) | NE ( NE , NE ) |          | 1.39 ( 1.10, 1.74)    | 0.0046           |                         |
|                     | >=65 years                                  | 20/ 86 ( 23.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/ 92 ( 20.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.76 ( 0.93, 3.35)    | 0.0788           |                         |
|                     | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2406                  |
|                     | North America                               | 77/302 ( 25.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 62/272 ( 22.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.50 ( 1.08, 2.11)    | 0.0163           |                         |
|                     | Europe                                      | 76/381 ( 19.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 82/399 ( 20.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.19 ( 0.87, 1.63)    | 0.2645           |                         |
|                     | Rest of the World                           | 26/124 ( 21.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/137 ( 12.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 1.13, 3.89)    | 0.0173           |                         |
|                     | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9816                  |
|                     | premenopausal                               | 99/421 ( 23.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 86/414 ( 20.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.42 ( 1.06, 1.90)    | 0.0169           |                         |
|                     | postmenopausal                              | 80/386 ( 20.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 75/394 ( 19.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.40 ( 1.02, 1.93)    | 0.0346           |                         |
|                     | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4953                  |
|                     | I                                           | 18/ 93 ( 19.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/100 ( 24.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.15 ( 0.61, 2.12)    | 0.6504           |                         |
|                     | II                                          | 87/342 ( 25.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 68/322 ( 21.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.59 ( 1.16, 2.19)    | 0.0040           |                         |
|                     | III                                         | 54/238 ( 22.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 50/232 ( 21.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.27 ( 0.87, 1.88)    | 0.2158           |                         |
|                     | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4667                  |
|                     | yes                                         | 33/189 ( 17.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 39/217 ( 18.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.22 ( 0.76, 1.94)    | 0.3955           |                         |
|                     | no                                          | 146/618 ( 23.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 122/591 ( 20.6) | NE ( NE , NE ) |          | 1.46 ( 1.15, 1.86)    | 0.0021           |                         |
|                     | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1712                  |
|                     | <1 year                                     | 151/662 ( 22.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 126/657 ( 19.2) | NE ( NE , NE ) |          | 1.52 ( 1.20, 1.92)    | 0.0005           |                         |
|                     | >=1 year                                    | 28/145 ( 19.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 35/151 ( 23.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.05 ( 0.63, 1.72)    | 0.8574           |                         |
|                     | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9258                  |
|                     | yes                                         | 143/640 ( 22.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 132/667 ( 19.8) | NE ( NE , NE ) |          | 1.42 ( 1.12, 1.80)    | 0.0037           |                         |
|                     | no                                          | 36/167 ( 21.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 29/141 ( 20.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.38 ( 0.85, 2.28)    | 0.1921           |                         |
|                     | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8954                  |
|                     | T1                                          | 61/261 ( 23.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 56/268 ( 20.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.47 ( 1.02, 2.13)    | 0.0355           |                         |
|                     | T2                                          | 75/332 ( 22.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 63/306 ( 20.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.35 ( 0.97, 1.90)    | 0.0757           |                         |
|                     | T3 and above                                | 22/ 75 ( 29.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/ 73 ( 28.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.41 ( 0.77, 2.60)    | 0.2556           |                         |
|                     | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3084                  |
|                     | Anthracycline only                          | 17/ 82 ( 20.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 78 ( 10.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.02 ( 1.33, 7.45)    | 0.0074           |                         |
|                     | Anthracycline + Taxane                      | 120/529 ( 22.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 109/537 ( 20.3) | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 1.05, 1.77)    | 0.0177           |                         |
|                     | Taxane only                                 | 42/195 ( 21.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 44/191 ( 23.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.24 ( 0.81, 1.90)    | 0.3191           |                         |
|                     | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                     | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                              |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Investigations - PT: Alanine aminotransferase increased | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1756                  |
|                                                              | <=3 positive nodes                          | 48/573 ( 8.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/575 ( 2.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.13 ( 2.34, 7.79)    | <.0001           |                         |
|                                                              | >=4 positive nodes                          | 21/234 ( 9.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/233 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.19 ( 1.08, 4.71)    | 0.0310           |                         |
|                                                              | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3670                  |
|                                                              | 0 positive nodes                            | 13/184 ( 7.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/187 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.50 ( 1.31, 10.97)   | 0.0120           |                         |
|                                                              | 1-3 positive nodes                          | 35/389 ( 9.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/388 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.50 ( 2.26, 9.97)    | <.0001           |                         |
|                                                              | >=4 positive nodes                          | 21/234 ( 9.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/233 ( 4.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.19 ( 1.08, 4.71)    | 0.0310           |                         |
|                                                              | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5110                  |
|                                                              | sequential with chemotherapy                | 30/307 ( 9.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/303 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.09 ( 2.02, 9.16)    | <.0001           |                         |
|                                                              | concurrent with chemotherapy                | 39/500 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/505 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.85 ( 1.62, 5.26)    | 0.0002           |                         |
|                                                              | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7422                  |
|                                                              | <65 years                                   | 63/721 ( 8.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/716 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.17 ( 1.99, 5.21)    | <.0001           |                         |
|                                                              | >=65 years                                  | 6/ 86 ( 7.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.72 ( 1.30, 39.39)   | 0.0173           |                         |
|                                                              | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9907                  |
|                                                              | North America                               | 26/302 ( 8.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/272 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.11 ( 1.51, 7.04)    | 0.0021           |                         |
|                                                              | Europe                                      | 32/381 ( 8.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/399 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.39 ( 1.79, 6.85)    | 0.0001           |                         |
|                                                              | Rest of the World                           | 11/124 ( 8.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/137 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.38 ( 1.15, 12.21)   | 0.0267           |                         |
|                                                              | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4491                  |
|                                                              | premenopausal                               | 43/421 ( 10.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/414 ( 3.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.82 ( 2.11, 7.40)    | <.0001           |                         |
|                                                              | postmenopausal                              | 26/386 ( 6.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/394 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.67 ( 1.37, 5.49)    | 0.0036           |                         |
|                                                              | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3443                  |
|                                                              | I                                           | 4/ 93 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/100 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.56 ( 0.50, 18.59)   | 0.2633           |                         |
|                                                              | II                                          | 35/342 ( 10.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 9/322 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.41 ( 2.21, 9.79)    | <.0001           |                         |
|                                                              | III                                         | 22/238 ( 9.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/232 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.10 ( 1.05, 4.38)    | 0.0352           |                         |
|                                                              | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6663                  |
|                                                              | yes                                         | 12/189 ( 6.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/217 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.99 ( 1.39, 14.29)   | 0.0097           |                         |
|                                                              | no                                          | 57/618 ( 9.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 21/591 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.11 ( 1.91, 5.25)    | <.0001           |                         |
|                                                              | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6775                  |
|                                                              | <1 year                                     | 56/662 ( 8.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 21/657 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.17 ( 1.95, 5.35)    | <.0001           |                         |
|                                                              | >=1 year                                    | 13/145 ( 9.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/151 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.94 ( 1.39, 14.01)   | 0.0099           |                         |
|                                                              | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2991                  |
|                                                              | yes                                         | 56/640 ( 8.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/667 ( 3.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.98 ( 1.86, 4.94)    | <.0001           |                         |
|                                                              | no                                          | 13/167 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/141 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.00 ( 1.93, 44.87)   | 0.0030           |                         |
|                                                              | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8587                  |
|                                                              | T1                                          | 18/261 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/268 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.83 ( 1.27, 6.92)    | 0.0108           |                         |
|                                                              | T2                                          | 33/332 ( 9.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/306 ( 3.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.00 ( 1.59, 6.05)    | 0.0006           |                         |
|                                                              | T3 and above                                | 10/ 75 ( 13.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 73 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.87 ( 1.18, 17.30)   | 0.0274           |                         |
|                                                              | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5598                  |
|                                                              | Anthracycline only                          | 9/ 82 ( 11.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.11 ( 2.07,205.58)  | 0.0044           |                         |
|                                                              | Anthracycline + Taxane                      | 47/529 ( 8.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/537 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.30 ( 1.93, 5.92)    | <.0001           |                         |
|                                                              | Taxane only                                 | 13/195 ( 6.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/191 ( 3.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.09 ( 0.85, 5.58)    | 0.1086           |                         |
|                                                              | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                       | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Investigations - PT: Aspartate aminotransferase increased | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1096                  |
|                                                                | <=3 positive nodes                          | 45/573 ( 7.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/575 ( 2.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.58 ( 2.50, 9.08)    | <.0001           |                         |
|                                                                | >=4 positive nodes                          | 18/234 ( 7.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/233 ( 4.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.11 ( 0.99, 4.75)    | 0.0534           |                         |
|                                                                | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1020                  |
|                                                                | 0 positive nodes                            | 8/184 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/187 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.96 ( 0.65, 6.53)    | 0.2313           |                         |
|                                                                | 1-3 positive nodes                          | 37/389 ( 9.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/388 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.32 ( 3.00, 15.50)   | <.0001           |                         |
|                                                                | >=4 positive nodes                          | 18/234 ( 7.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/233 ( 4.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.11 ( 0.99, 4.75)    | 0.0534           |                         |
|                                                                | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6497                  |
|                                                                | sequential with chemotherapy                | 29/307 ( 9.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/303 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.03 ( 1.98, 9.05)    | <.0001           |                         |
|                                                                | concurrent with chemotherapy                | 34/500 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/505 ( 2.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.10 ( 1.68, 6.10)    | 0.0003           |                         |
|                                                                | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4553                  |
|                                                                | <65 years                                   | 55/721 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 20/716 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.22 ( 1.96, 5.50)    | <.0001           |                         |
|                                                                | >=65 years                                  | 8/ 86 ( 9.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.08 ( 1.98, 54.17)   | 0.0022           |                         |
|                                                                | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9419                  |
|                                                                | North America                               | 21/302 ( 7.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/272 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.34 ( 1.48, 8.49)    | 0.0035           |                         |
|                                                                | Europe                                      | 30/381 ( 7.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/399 ( 2.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.83 ( 1.93, 8.26)    | <.0001           |                         |
|                                                                | Rest of the World                           | 12/124 ( 9.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/137 ( 3.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.01 ( 1.11, 9.46)    | 0.0299           |                         |
|                                                                | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2773                  |
|                                                                | premenopausal                               | 41/421 ( 9.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/414 ( 2.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.36 ( 2.32, 8.92)    | <.0001           |                         |
|                                                                | postmenopausal                              | 22/386 ( 5.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/394 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.52 ( 1.24, 5.41)    | 0.0099           |                         |
|                                                                | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1549                  |
|                                                                | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/100 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.11 ( 0.13, 9.27)    | 0.9149           |                         |
|                                                                | II                                          | 32/342 ( 9.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/322 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.31 ( 2.48, 13.12)   | <.0001           |                         |
|                                                                | III                                         | 21/238 ( 8.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/232 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.05 ( 1.02, 4.30)    | 0.0433           |                         |
|                                                                | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4057                  |
|                                                                | yes                                         | 12/189 ( 6.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/217 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.27 ( 1.67, 23.15)   | 0.0041           |                         |
|                                                                | no                                          | 51/618 ( 8.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 19/591 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.14 ( 1.89, 5.46)    | <.0001           |                         |
|                                                                | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0584                  |
|                                                                | <1 year                                     | 55/662 ( 8.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/657 ( 2.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.46 ( 2.58, 8.18)    | <.0001           |                         |
|                                                                | >=1 year                                    | 8/145 ( 5.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/151 ( 4.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 0.49, 3.93)    | 0.5391           |                         |
|                                                                | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6102                  |
|                                                                | yes                                         | 50/640 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 19/667 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.27 ( 1.96, 5.68)    | <.0001           |                         |
|                                                                | no                                          | 13/167 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.77 ( 1.53, 20.87)   | 0.0073           |                         |
|                                                                | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9865                  |
|                                                                | T1                                          | 17/261 ( 6.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/268 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.61 ( 1.50, 10.04)   | 0.0039           |                         |
|                                                                | T2                                          | 28/332 ( 8.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/306 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.39 ( 1.66, 7.64)    | 0.0007           |                         |
|                                                                | T3 and above                                | 10/ 75 ( 13.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 73 ( 5.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.22 ( 1.07, 11.80)   | 0.0378           |                         |
|                                                                | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8240                  |
|                                                                | Anthracycline only                          | 7/ 82 ( 8.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.83 ( 1.55, 165.83)  | 0.0148           |                         |
|                                                                | Anthracycline + Taxane                      | 44/529 ( 8.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/537 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.29 ( 1.90, 6.01)    | <.0001           |                         |
|                                                                | Taxane only                                 | 12/195 ( 6.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/191 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.96 ( 1.09, 9.32)    | 0.0333           |                         |
|                                                                | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                       | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Investigations - PT: Blood alkaline phosphatase increased | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7887                  |
|                                                                | <=3 positive nodes                          | 12/573 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/575 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.43 ( 0.94, 6.98)    | 0.0675           |                         |
|                                                                | >=4 positive nodes                          | 3/234 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.16 ( 0.40, 63.87)   | 0.2936           |                         |
|                                                                | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6158                  |
|                                                                | 0 positive nodes                            | 3/184 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/187 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.21 ( 0.22, 6.57)    | 0.8165           |                         |
|                                                                | 1-3 positive nodes                          | 9/389 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/388 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.59 ( 1.07, 16.17)   | 0.0408           |                         |
|                                                                | >=4 positive nodes                          | 3/234 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.16 ( 0.40, 63.87)   | 0.2936           |                         |
|                                                                | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6019                  |
|                                                                | sequential with chemotherapy                | 6/307 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/303 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.60 ( 0.83, 24.62)   | 0.0943           |                         |
|                                                                | concurrent with chemotherapy                | 9/500 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/505 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 0.71, 6.74)    | 0.1833           |                         |
|                                                                | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4014                  |
|                                                                | <65 years                                   | 11/721 ( 1.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/716 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.09 ( 0.79, 6.07)    | 0.1380           |                         |
|                                                                | >=65 years                                  | 4/ 86 ( 4.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.80 ( 0.85, 113.90)  | 0.0768           |                         |
|                                                                | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3176                  |
|                                                                | North America                               | 5/302 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/272 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.06 ( 0.30, 3.84)    | 0.9218           |                         |
|                                                                | Europe                                      | 8/381 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/399 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.93 ( 1.23, 32.69)   | 0.0256           |                         |
|                                                                | Rest of the World                           | 2/124 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2482                  |
|                                                                | premenopausal                               | 5/421 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/414 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.41 ( 0.37, 5.69)    | 0.6100           |                         |
|                                                                | postmenopausal                              | 10/386 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/394 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.08 ( 1.24, 18.22)   | 0.0210           |                         |
|                                                                | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2601                  |
|                                                                | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/100 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.02, 3.29)    | 0.4381           |                         |
|                                                                | II                                          | 8/342 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/322 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.84 ( 1.21, 32.10)   | 0.0274           |                         |
|                                                                | III                                         | 4/238 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/232 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.13 ( 0.41, 15.36)   | 0.3733           |                         |
|                                                                | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9892                  |
|                                                                | yes                                         | 3/189 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/217 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                | no                                          | 12/618 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/591 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.96 ( 0.79, 5.26)    | 0.1512           |                         |
|                                                                | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4124                  |
|                                                                | <1 year                                     | 13/662 ( 2.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/657 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.04 ( 1.15, 9.50)    | 0.0264           |                         |
|                                                                | >=1 year                                    | 2/145 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/151 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.14 ( 0.14, 9.49)    | 0.8978           |                         |
|                                                                | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9356                  |
|                                                                | yes                                         | 10/640 ( 1.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/667 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.35 ( 0.83, 7.55)    | 0.1085           |                         |
|                                                                | no                                          | 5/167 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/141 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.77 ( 0.59, 19.38)   | 0.2058           |                         |
|                                                                | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2799                  |
|                                                                | T1                                          | 4/261 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/268 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.95 ( 0.23, 3.58)    | 0.9337           |                         |
|                                                                | T2                                          | 6/332 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.85 ( 1.17, 129.51)  | 0.0386           |                         |
|                                                                | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.61 ( 0.46, 73.25)   | 0.2368           |                         |
|                                                                | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5530                  |
|                                                                | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                | Anthracycline + Taxane                      | 13/529 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/537 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.76 ( 1.33, 13.35)   | 0.0130           |                         |
|                                                                | Taxane only                                 | 2/195 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/191 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.10, 4.74)    | 0.7874           |                         |
|                                                                | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                   | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                            |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Investigations - PT: Weight decreased | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                            | <=3 positive nodes                          | 17/573 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/575 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.44 ( 2.01, 18.95)   | 0.0006           | 0.9885                  |
|                                            | >=4 positive nodes                          | 9/234 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9976                  |
|                                            | 0 positive nodes                            | 4/184 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.09 ( 0.74,100.07)   | 0.1084           |                         |
|                                            | 1-3 positive nodes                          | 13/389 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/388 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.35 ( 1.72, 23.37)   | 0.0034           |                         |
|                                            | >=4 positive nodes                          | 9/234 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6104                  |
|                                            | sequential with chemotherapy                | 10/307 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.41 ( 2.37,227.82)  | 0.0021           |                         |
|                                            | concurrent with chemotherapy                | 16/500 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/505 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.54 ( 2.17, 28.13)   | 0.0006           |                         |
|                                            | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9610                  |
|                                            | <65 years                                   | 21/721 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/716 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.43 ( 2.90, 35.70)   | <.0001           |                         |
|                                            | >=65 years                                  | 5/ 86 ( 5.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.18 ( 1.28,158.42)   | 0.0252           |                         |
|                                            | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4436                  |
|                                            | North America                               | 11/302 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/272 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.13 ( 2.55,240.24)  | 0.0014           |                         |
|                                            | Europe                                      | 6/381 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/399 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.55 ( 0.67, 12.10)   | 0.1709           |                         |
|                                            | Rest of the World                           | 9/124 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6834                  |
|                                            | premenopausal                               | 11/421 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/414 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.28 ( 1.68, 40.62)   | 0.0062           |                         |
|                                            | postmenopausal                              | 15/386 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/394 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.18 ( 2.86, 64.68)  | 0.0001           |                         |
|                                            | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                            | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | II                                          | 11/342 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/322 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.54 ( 1.41, 20.10)   | 0.0110           |                         |
|                                            | III                                         | 9/238 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/232 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3476                  |
|                                            | yes                                         | 6/189 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/217 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.21 ( 0.97, 28.79)   | 0.0557           |                         |
|                                            | no                                          | 20/618 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/591 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.81 ( 3.44, 74.00)  | <.0001           |                         |
|                                            | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4956                  |
|                                            | <1 year                                     | 23/662 ( 3.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/657 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.49 ( 3.30, 40.01)   | <.0001           |                         |
|                                            | >=1 year                                    | 3/145 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/151 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.61 ( 0.46, 73.19)   | 0.2366           |                         |
|                                            | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1048                  |
|                                            | yes                                         | 22/640 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/667 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.65 ( 4.02, 85.22)  | <.0001           |                         |
|                                            | no                                          | 4/167 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/141 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.38 ( 0.46, 17.25)   | 0.3018           |                         |
|                                            | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7169                  |
|                                            | T1                                          | 11/261 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.67 ( 2.65,250.09)  | 0.0011           |                         |
|                                            | T2                                          | 9/332 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/306 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.29 ( 1.36, 34.72)   | 0.0171           |                         |
|                                            | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8042                  |
|                                            | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Anthracycline + Taxane                      | 19/529 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/537 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.40 ( 3.31, 71.56)  | <.0001           |                         |
|                                            | Taxane only                                 | 6/195 ( 3.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.91 ( 0.90, 26.77)   | 0.0724           |                         |
|                                            | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                   | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                            |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Investigations - PT: Weight increased | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                            | <=3 positive nodes                          | 2/573 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/575 ( 1.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.26 ( 0.04, 0.95)    | 0.0555           | 0.9924                  |
|                                            | >=4 positive nodes                          | 0/234 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8691                  |
|                                            | 0 positive nodes                            | 1/184 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/187 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.02, 2.97)    | 0.4480           |                         |
|                                            | 1-3 positive nodes                          | 1/389 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/388 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.18 ( 0.01, 1.03)    | 0.0752           |                         |
|                                            | >=4 positive nodes                          | 0/234 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2859                  |
|                                            | sequential with chemotherapy                | 1/307 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/303 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.03, 6.06)    | 0.6521           |                         |
|                                            | concurrent with chemotherapy                | 1/500 ( 0.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/505 ( 2.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.12 ( 0.01, 0.62)    | 0.0157           |                         |
|                                            | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9910                  |
|                                            | <65 years                                   | 2/721 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 12/716 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.21 ( 0.03, 0.77)    | 0.0243           |                         |
|                                            | >=65 years                                  | 0/ 86 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9987                  |
|                                            | North America                               | 1/302 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/272 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.27 ( 0.01, 1.65)    | 0.1927           |                         |
|                                            | Europe                                      | 1/381 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/399 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.26 ( 0.01, 1.62)    | 0.1877           |                         |
|                                            | Rest of the World                           | 0/124 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/137 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8308                  |
|                                            | premenopausal                               | 1/421 ( 0.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/414 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.18 ( 0.01, 0.99)    | 0.0661           |                         |
|                                            | postmenopausal                              | 1/386 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/394 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.23 ( 0.01, 1.36)    | 0.1407           |                         |
|                                            | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                            | I                                           | 0/ 93 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/100 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | II                                          | 2/342 ( 0.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/322 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.43 ( 0.06, 1.88)    | 0.2900           |                         |
|                                            | III                                         | 0/238 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/232 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9889                  |
|                                            | yes                                         | 0/189 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/217 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | no                                          | 2/618 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/591 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.31 ( 0.05, 1.24)    | 0.1165           |                         |
|                                            | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9907                  |
|                                            | <1 year                                     | 2/662 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/657 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.29 ( 0.04, 1.13)    | 0.0936           |                         |
|                                            | >=1 year                                    | 0/145 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/151 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1735                  |
|                                            | yes                                         | 1/640 ( 0.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 12/667 ( 1.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.11 ( 0.01, 0.56)    | 0.0100           |                         |
|                                            | no                                          | 1/167 ( 0.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.27 ( 0.05, 32.09)   | 0.8655           |                         |
|                                            | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                            | T1                                          | 0/261 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/268 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | T2                                          | 2/332 ( 0.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/306 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.40 ( 0.06, 1.72)    | 0.2417           |                         |
|                                            | T3 and above                                | 0/ 75 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 73 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9854                  |
|                                            | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                            | Anthracycline + Taxane                      | 1/529 ( 0.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/537 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.15 ( 0.01, 0.84)    | 0.0421           |                         |
|                                            | Taxane only                                 | 1/195 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/191 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.29 ( 0.02, 1.82)    | 0.2339           |                         |
|                                            | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                         |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Metabolism and nutrition disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                         | <=3 positive nodes                          | 119/573 ( 20.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 65/575 ( 11.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.29 ( 1.70, 3.12)    | <.0001           | 0.3657                  |
|                                         | >=4 positive nodes                          | 40/234 ( 17.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/233 ( 6.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.06 ( 1.73, 5.73)    | <.0001           |                         |
|                                         | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4968                  |
|                                         | 0 positive nodes                            | 40/184 ( 21.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 27/187 ( 14.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.02 ( 1.24, 3.33)    | 0.0043           |                         |
|                                         | 1-3 positive nodes                          | 79/389 ( 20.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 38/388 ( 9.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.51 ( 1.72, 3.74)    | <.0001           |                         |
|                                         | >=4 positive nodes                          | 40/234 ( 17.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/233 ( 6.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.06 ( 1.73, 5.73)    | <.0001           |                         |
|                                         | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6571                  |
|                                         | sequential with chemotherapy                | 42/307 ( 13.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/303 ( 5.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.70 ( 1.58, 4.81)    | 0.0003           |                         |
|                                         | concurrent with chemotherapy                | 117/500 ( 23.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 62/505 ( 12.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.38 ( 1.75, 3.26)    | <.0001           |                         |
|                                         | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3432                  |
|                                         | <65 years                                   | 140/721 ( 19.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 72/716 ( 10.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.32 ( 1.75, 3.09)    | <.0001           |                         |
|                                         | >=65 years                                  | 19/ 86 ( 22.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 92 ( 8.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.71 ( 1.67, 9.08)    | 0.0010           |                         |
|                                         | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8254                  |
|                                         | North America                               | 87/302 ( 28.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 43/272 ( 15.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.68, 3.51)    | <.0001           |                         |
|                                         | Europe                                      | 51/381 ( 13.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 28/399 ( 7.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.43, 3.61)    | 0.0004           |                         |
|                                         | Rest of the World                           | 21/124 ( 16.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 9/137 ( 6.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.92 ( 1.38, 6.71)    | 0.0048           |                         |
|                                         | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3993                  |
|                                         | premenopausal                               | 75/421 ( 17.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 40/414 ( 9.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.14 ( 1.47, 3.17)    | <.0001           |                         |
|                                         | postmenopausal                              | 84/386 ( 21.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 40/394 ( 10.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.78 ( 1.92, 4.10)    | <.0001           |                         |
|                                         | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7527                  |
|                                         | I                                           | 18/ 93 ( 19.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/100 ( 13.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.93 ( 0.95, 4.05)    | 0.0669           |                         |
|                                         | II                                          | 68/342 ( 19.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 32/322 ( 9.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.43 ( 1.61, 3.76)    | <.0001           |                         |
|                                         | III                                         | 45/238 ( 18.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/232 ( 8.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.78 ( 1.65, 4.87)    | <.0001           |                         |
|                                         | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7324                  |
|                                         | yes                                         | 40/189 ( 21.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/217 ( 11.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.33 ( 1.42, 3.90)    | 0.0007           |                         |
|                                         | no                                          | 119/618 ( 19.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 55/591 ( 9.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 1.82, 3.45)    | <.0001           |                         |
|                                         | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3398                  |
|                                         | <1 year                                     | 128/662 ( 19.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 60/657 ( 9.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.58 ( 1.90, 3.53)    | <.0001           |                         |
|                                         | >=1 year                                    | 31/145 ( 21.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 20/151 ( 13.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.99 ( 1.14, 3.56)    | 0.0147           |                         |
|                                         | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4710                  |
|                                         | yes                                         | 123/640 ( 19.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 67/667 ( 10.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.31 ( 1.72, 3.13)    | <.0001           |                         |
|                                         | no                                          | 36/167 ( 21.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/141 ( 9.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.94 ( 1.60, 5.77)    | 0.0005           |                         |
|                                         | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2201                  |
|                                         | T1                                          | 47/261 ( 18.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 28/268 ( 10.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.09 ( 1.31, 3.38)    | 0.0017           |                         |
|                                         | T2                                          | 69/332 ( 20.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/306 ( 8.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.10 ( 1.98, 4.99)    | <.0001           |                         |
|                                         | T3 and above                                | 13/ 75 ( 17.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 11/ 73 ( 15.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.48 ( 0.66, 3.39)    | 0.3373           |                         |
|                                         | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7819                  |
|                                         | Anthracycline only                          | 12/ 82 ( 14.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 7/ 78 ( 9.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.05 ( 0.82, 5.53)    | 0.1254           |                         |
|                                         | Anthracycline + Taxane                      | 92/529 ( 17.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 49/537 ( 9.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.60, 3.21)    | <.0001           |                         |
|                                         | Taxane only                                 | 55/195 ( 28.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/191 ( 12.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.99 ( 1.87, 4.93)    | <.0001           |                         |
|                                         | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                         | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                  |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Decreased appetite | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0950                  |
|                                                                  | <=3 positive nodes                          | 69/573 ( 12.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/575 ( 3.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.39 ( 2.67, 7.60)    | <.0001           |                         |
|                                                                  | >=4 positive nodes                          | 29/234 ( 12.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 15.92 ( 4.80, 98.57)  | <.0001           |                         |
|                                                                  | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1618                  |
|                                                                  | 0 positive nodes                            | 22/184 ( 12.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 8/187 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.32 ( 1.53, 7.96)    | 0.0022           |                         |
|                                                                  | 1-3 positive nodes                          | 47/389 ( 12.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 10/388 ( 2.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.25 ( 2.77, 11.02)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | >=4 positive nodes                          | 29/234 ( 12.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 15.92 ( 4.80, 98.57)  | <.0001           |                         |
|                                                                  | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7514                  |
|                                                                  | sequential with chemotherapy                | 27/307 ( 8.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/303 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.94 ( 2.18, 13.25)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | concurrent with chemotherapy                | 71/500 ( 14.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 14/505 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.83 ( 3.39, 10.80)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2907                  |
|                                                                  | <65 years                                   | 86/721 ( 11.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/716 ( 2.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.02 ( 3.12, 8.50)    | <.0001           |                         |
|                                                                  | >=65 years                                  | 12/ 86 ( 14.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 16.86 ( 3.28,308.21)  | 0.0003           |                         |
|                                                                  | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7669                  |
|                                                                  | North America                               | 46/302 ( 15.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 7/272 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.81 ( 3.28, 16.55)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | Europe                                      | 37/381 ( 9.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/399 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.81 ( 2.43, 10.63)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | Rest of the World                           | 15/124 ( 12.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 4/137 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.56 ( 1.65, 15.99)   | 0.0031           |                         |
|                                                                  | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0447                  |
|                                                                  | premenopausal                               | 46/421 ( 10.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 14/414 ( 3.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.57 ( 2.02, 6.74)    | <.0001           |                         |
|                                                                  | postmenopausal                              | 52/386 ( 13.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 6/394 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.24 ( 4.76, 26.66)  | <.0001           |                         |
|                                                                  | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2770                  |
|                                                                  | I                                           | 13/ 93 ( 14.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3/100 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.27 ( 1.69, 23.00)   | 0.0037           |                         |
|                                                                  | II                                          | 39/342 ( 11.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 10/322 ( 3.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.16 ( 2.16, 8.82)    | <.0001           |                         |
|                                                                  | III                                         | 28/238 ( 11.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2/232 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 15.17 ( 4.56, 94.00)  | <.0001           |                         |
|                                                                  | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8461                  |
|                                                                  | yes                                         | 23/189 ( 12.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 5/217 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.97 ( 2.46, 17.80)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | no                                          | 75/618 ( 12.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/591 ( 2.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.39 ( 3.19, 9.76)    | <.0001           |                         |
|                                                                  | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0853                  |
|                                                                  | <1 year                                     | 81/662 ( 12.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/657 ( 2.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.95 ( 4.01, 13.09)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | >=1 year                                    | 17/145 ( 11.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 7/151 ( 4.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.89 ( 1.24, 7.49)    | 0.0136           |                         |
|                                                                  | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6373                  |
|                                                                  | yes                                         | 76/640 ( 11.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/667 ( 2.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.21 ( 3.16, 9.12)    | <.0001           |                         |
|                                                                  | no                                          | 22/167 ( 13.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.27 ( 2.51, 30.76)   | 0.0002           |                         |
|                                                                  | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6907                  |
|                                                                  | T1                                          | 30/261 ( 11.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 8/268 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.26 ( 2.05, 9.99)    | <.0001           |                         |
|                                                                  | T2                                          | 41/332 ( 12.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6/306 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.21 ( 3.30, 18.93)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | T3 and above                                | 7/ 75 ( 9.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.47 ( 1.32,139.87)   | 0.0273           |                         |
|                                                                  | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1727                  |
|                                                                  | Anthracycline only                          | 8/ 82 ( 9.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 78 ( 6.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.78 ( 0.59, 5.90)    | 0.3083           |                         |
|                                                                  | Anthracycline + Taxane                      | 61/529 ( 11.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 11/537 ( 2.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.25 ( 3.43, 12.55)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | Taxane only                                 | 29/195 ( 14.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4/191 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.28 ( 3.25, 27.95)   | <.0001           |                         |
|                                                                  | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                  | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                           |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Dehydration | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9905                  |
|                                                           | <=3 positive nodes                          | 23/573 ( 4.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/575 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.40 ( 3.67, 77.29)  | <.0001           |                         |
|                                                           | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9281                  |
|                                                           | 0 positive nodes                            | 8/184 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.03 ( 1.65,167.73)   | 0.0121           |                         |
|                                                           | 1-3 positive nodes                          | 15/389 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 15.78 ( 3.20,285.40)  | 0.0003           |                         |
|                                                           | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9887                  |
|                                                           | sequential with chemotherapy                | 8/307 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/303 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | concurrent with chemotherapy                | 20/500 ( 4.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/505 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.02 ( 3.21, 69.06)  | <.0001           |                         |
|                                                           | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2732                  |
|                                                           | <65 years                                   | 24/721 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/716 ( 0.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 25.33 ( 5.35,452.62)  | <.0001           |                         |
|                                                           | >=65 years                                  | 4/ 86 ( 4.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.24 ( 0.76,103.76)   | 0.1032           |                         |
|                                                           | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6592                  |
|                                                           | North America                               | 19/302 ( 6.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/272 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 18.81 ( 3.90,338.03)  | <.0001           |                         |
|                                                           | Europe                                      | 5/381 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/399 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.63 ( 0.68, 90.56)   | 0.1315           |                         |
|                                                           | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9862                  |
|                                                           | premenopausal                               | 13/421 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/414 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | postmenopausal                              | 15/386 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/394 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.74 ( 2.46, 55.53)   | 0.0005           |                         |
|                                                           | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                           | I                                           | 4/ 93 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | II                                          | 12/342 ( 3.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/322 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.04 ( 1.64, 38.83)   | 0.0073           |                         |
|                                                           | III                                         | 9/238 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/232 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9899                  |
|                                                           | yes                                         | 8/189 ( 4.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/217 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | no                                          | 20/618 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/591 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.20 ( 2.98, 63.92)  | 0.0001           |                         |
|                                                           | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9871                  |
|                                                           | <1 year                                     | 22/662 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/657 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.76 ( 3.46, 73.43)  | <.0001           |                         |
|                                                           | >=1 year                                    | 6/145 ( 4.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3857                  |
|                                                           | yes                                         | 21/640 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/667 ( 0.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 23.48 ( 4.91,420.74)  | <.0001           |                         |
|                                                           | no                                          | 7/167 ( 4.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.33 ( 1.12,118.37)   | 0.0479           |                         |
|                                                           | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9940                  |
|                                                           | T1                                          | 9/261 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.04 ( 1.88,185.35)  | 0.0069           |                         |
|                                                           | T2                                          | 12/332 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.86 ( 2.34,216.15)  | 0.0025           |                         |
|                                                           | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                           | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Anthracycline + Taxane                      | 14/529 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/537 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Taxane only                                 | 12/195 ( 6.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.77 ( 1.84, 43.64)   | 0.0038           |                         |
|                                                           | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                              | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                       |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4898                  |
|                                                                       | <=3 positive nodes                          | 40/573 ( 7.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 84/575 ( 14.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.39, 0.83)    | 0.0036           |                         |
|                                                                       | >=4 positive nodes                          | 16/234 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 24/233 ( 10.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.75 ( 0.39, 1.41)    | 0.3796           |                         |
|                                                                       | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5153                  |
|                                                                       | 0 positive nodes                            | 9/184 ( 4.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 29/187 ( 15.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.20, 0.90)    | 0.0282           |                         |
|                                                                       | 1-3 positive nodes                          | 31/389 ( 8.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 55/388 ( 14.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.64 ( 0.41, 0.99)    | 0.0447           |                         |
|                                                                       | >=4 positive nodes                          | 16/234 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 24/233 ( 10.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.75 ( 0.39, 1.41)    | 0.3796           |                         |
|                                                                       | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7477                  |
|                                                                       | sequential with chemotherapy                | 13/307 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 28/303 ( 9.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.28, 1.07)    | 0.0829           |                         |
|                                                                       | concurrent with chemotherapy                | 43/500 ( 8.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 80/505 ( 15.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.63 ( 0.43, 0.91)    | 0.0133           |                         |
|                                                                       | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4643                  |
|                                                                       | <65 years                                   | 49/721 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 95/716 ( 13.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.42, 0.83)    | 0.0026           |                         |
|                                                                       | >=65 years                                  | 7/ 86 ( 8.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 92 ( 14.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.32, 2.12)    | 0.7520           |                         |
|                                                                       | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7750                  |
|                                                                       | North America                               | 24/302 ( 7.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 43/272 ( 15.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.62 ( 0.37, 1.01)    | 0.0569           |                         |
|                                                                       | Europe                                      | 23/381 ( 6.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 51/399 ( 12.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.33, 0.90)    | 0.0177           |                         |
|                                                                       | Rest of the World                           | 9/124 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 14/137 ( 10.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.77 ( 0.32, 1.77)    | 0.5492           |                         |
|                                                                       | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7960                  |
|                                                                       | premenopausal                               | 29/421 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 50/414 ( 12.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.64 ( 0.40, 1.01)    | 0.0581           |                         |
|                                                                       | postmenopausal                              | 27/386 ( 7.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 58/394 ( 14.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.37, 0.93)    | 0.0244           |                         |
|                                                                       | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3790                  |
|                                                                       | I                                           | 5/ 93 ( 5.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 21/100 ( 21.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.35 ( 0.12, 0.86)    | 0.0272           |                         |
|                                                                       | II                                          | 29/342 ( 8.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 46/322 ( 14.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.71 ( 0.44, 1.12)    | 0.1445           |                         |
|                                                                       | III                                         | 15/238 ( 6.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 26/232 ( 11.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.64 ( 0.33, 1.20)    | 0.1699           |                         |
|                                                                       | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6069                  |
|                                                                       | yes                                         | 9/189 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 24/217 ( 11.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.52 ( 0.23, 1.07)    | 0.0853           |                         |
|                                                                       | no                                          | 47/618 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 84/591 ( 14.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.63 ( 0.44, 0.89)    | 0.0103           |                         |
|                                                                       | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2880                  |
|                                                                       | <1 year                                     | 48/662 ( 7.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 84/657 ( 12.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.46, 0.94)    | 0.0229           |                         |
|                                                                       | >=1 year                                    | 8/145 ( 5.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 24/151 ( 15.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.43 ( 0.18, 0.92)    | 0.0336           |                         |
|                                                                       | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6747                  |
|                                                                       | yes                                         | 46/640 ( 7.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 88/667 ( 13.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.63 ( 0.44, 0.90)    | 0.0114           |                         |
|                                                                       | no                                          | 10/167 ( 6.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 20/141 ( 14.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.24, 1.12)    | 0.1023           |                         |
|                                                                       | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6254                  |
|                                                                       | T1                                          | 21/261 ( 8.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 41/268 ( 15.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.38, 1.10)    | 0.1153           |                         |
|                                                                       | T2                                          | 23/332 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 39/306 ( 12.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.62 ( 0.36, 1.03)    | 0.0665           |                         |
|                                                                       | T3 and above                                | 4/ 75 ( 5.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 73 ( 17.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.35 ( 0.10, 0.99)    | 0.0543           |                         |
|                                                                       | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8666                  |
|                                                                       | Anthracycline only                          | 4/ 82 ( 4.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/ 78 ( 14.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.12, 1.30)    | 0.1537           |                         |
|                                                                       | Anthracycline + Taxane                      | 36/529 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 61/537 ( 11.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.70 ( 0.46, 1.05)    | 0.0870           |                         |
|                                                                       | Taxane only                                 | 16/195 ( 8.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 35/191 ( 18.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.53 ( 0.29, 0.95)    | 0.0345           |                         |
|                                                                       | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 2 ( 50.0)    | NE ( 0.4, NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                                 | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                          |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Muscle spasms | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7624                  |
|                                                                          | <=3 positive nodes                          | 76/573 ( 13.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 23/575 ( 4.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.45 ( 2.83, 7.25)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | >=4 positive nodes                          | 22/234 ( 9.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.16 ( 2.11, 15.41)   | 0.0002           |                         |
|                                                                          | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3277                  |
|                                                                          | 0 positive nodes                            | 21/184 ( 11.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 11/187 ( 5.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.72 ( 1.33, 5.89)    | 0.0056           |                         |
|                                                                          | 1-3 positive nodes                          | 55/389 ( 14.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 12/388 ( 3.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.95 ( 3.30, 11.67)   | <.0001           |                         |
|                                                                          | >=4 positive nodes                          | 22/234 ( 9.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.16 ( 2.11, 15.41)   | 0.0002           |                         |
|                                                                          | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0778                  |
|                                                                          | sequential with chemotherapy                | 23/307 ( 7.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/303 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 14.81 ( 4.38, 92.35)  | <.0001           |                         |
|                                                                          | concurrent with chemotherapy                | 75/500 ( 15.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 26/505 ( 5.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.75 ( 2.43, 5.97)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3212                  |
|                                                                          | <65 years                                   | 92/721 ( 12.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/716 ( 3.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.82 ( 3.13, 7.73)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | >=65 years                                  | 6/ 86 ( 7.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 92 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.50 ( 0.70, 9.90)    | 0.1481           |                         |
|                                                                          | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3103                  |
|                                                                          | North America                               | 48/302 ( 15.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/272 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.49 ( 2.04, 6.26)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | Europe                                      | 30/381 ( 7.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/399 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.85 ( 2.33, 11.37)   | <.0001           |                         |
|                                                                          | Rest of the World                           | 20/124 ( 16.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3/137 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.21 ( 3.15, 39.11)   | <.0001           |                         |
|                                                                          | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7863                  |
|                                                                          | premenopausal                               | 58/421 ( 13.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/414 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.77 ( 2.78, 8.73)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | postmenopausal                              | 40/386 ( 10.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/394 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.16 ( 2.28, 8.10)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8368                  |
|                                                                          | I                                           | 13/ 93 ( 14.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 7/100 ( 7.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.76 ( 1.12, 7.40)    | 0.0253           |                         |
|                                                                          | II                                          | 41/342 ( 12.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/322 ( 4.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.92 ( 2.15, 7.61)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | III                                         | 21/238 ( 8.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/232 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.13 ( 1.77, 11.27)   | 0.0009           |                         |
|                                                                          | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2071                  |
|                                                                          | yes                                         | 33/189 ( 17.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 7/217 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.31 ( 3.43, 18.04)   | <.0001           |                         |
|                                                                          | no                                          | 65/618 ( 10.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/591 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.74 ( 2.32, 6.27)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7059                  |
|                                                                          | <1 year                                     | 81/662 ( 12.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 22/657 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 4.71 ( 2.99, 7.73)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | >=1 year                                    | 17/145 ( 11.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 6/151 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.81 ( 1.58, 10.60)   | 0.0025           |                         |
|                                                                          | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0009                  |
|                                                                          | yes                                         | 85/640 ( 13.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/667 ( 2.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 6.72 ( 4.10, 11.71)   | <.0001           |                         |
|                                                                          | no                                          | 13/167 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/141 ( 7.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.28 ( 0.57, 2.92)    | 0.5491           |                         |
|                                                                          | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9383                  |
|                                                                          | T1                                          | 35/261 ( 13.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 12/268 ( 4.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.99 ( 2.13, 8.04)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | T2                                          | 32/332 ( 9.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/306 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.29 ( 1.71, 6.85)    | 0.0003           |                         |
|                                                                          | T3 and above                                | 8/ 75 ( 10.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 73 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.66 ( 1.05, 16.79)   | 0.0409           |                         |
|                                                                          | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8214                  |
|                                                                          | Anthracycline only                          | 5/ 82 ( 6.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                          | Anthracycline + Taxane                      | 61/529 ( 11.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 15/537 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 5.09 ( 2.97, 9.29)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | Taxane only                                 | 32/195 ( 16.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/191 ( 6.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.45 ( 1.85, 6.83)    | <.0001           |                         |
|                                                                          | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                      | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                               |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Nervous system disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                               | <=3 positive nodes                          | 191/573 ( 33.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 182/575 ( 31.7) | NE ( NE , NE ) |          | 1.25 ( 1.02, 1.54)    | 0.0293           | 0.6989                  |
|                               | >=4 positive nodes                          | 80/234 ( 34.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 67/233 ( 28.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.34 ( 0.97, 1.86)    | 0.0747           |                         |
|                               | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5994                  |
|                               | 0 positive nodes                            | 54/184 ( 29.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 64/187 ( 34.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.09 ( 0.76, 1.57)    | 0.6359           |                         |
|                               | 1-3 positive nodes                          | 137/389 ( 35.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 118/388 ( 30.4) | NE ( NE , NE ) |          | 1.34 ( 1.05, 1.71)    | 0.0198           |                         |
|                               | >=4 positive nodes                          | 80/234 ( 34.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 67/233 ( 28.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.34 ( 0.97, 1.86)    | 0.0747           |                         |
|                               | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0781                  |
|                               | sequential with chemotherapy                | 93/307 ( 30.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 70/303 ( 23.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.58 ( 1.16, 2.17)    | 0.0035           |                         |
|                               | concurrent with chemotherapy                | 178/500 ( 35.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 179/505 ( 35.4) | NE ( NE , NE ) |          | 1.15 ( 0.94, 1.42)    | 0.1767           |                         |
|                               | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0884                  |
|                               | <65 years                                   | 253/721 ( 35.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 218/716 ( 30.4) | NE ( NE , NE ) |          | 1.32 ( 1.11, 1.59)    | 0.0022           |                         |
|                               | >=65 years                                  | 18/ 86 ( 20.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/ 92 ( 33.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.95 ( 0.52, 1.69)    | 0.8621           |                         |
|                               | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7395                  |
|                               | North America                               | 114/302 ( 37.7)   | NE ( 9.5, NE ) |          | 100/272 ( 36.8) | NE ( NE , NE ) |          | 1.22 ( 0.93, 1.60)    | 0.1483           |                         |
|                               | Europe                                      | 113/381 ( 29.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 102/399 ( 25.6) | NE ( NE , NE ) |          | 1.36 ( 1.04, 1.78)    | 0.0229           |                         |
|                               | Rest of the World                           | 44/124 ( 35.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 47/137 ( 34.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.16 ( 0.77, 1.75)    | 0.4754           |                         |
|                               | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6900                  |
|                               | premenopausal                               | 152/421 ( 36.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 129/414 ( 31.2) | NE ( NE , NE ) |          | 1.31 ( 1.03, 1.66)    | 0.0243           |                         |
|                               | postmenopausal                              | 119/386 ( 30.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 120/394 ( 30.5) | NE ( NE , NE ) |          | 1.24 ( 0.96, 1.60)    | 0.0972           |                         |
|                               | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8449                  |
|                               | I                                           | 33/ 93 ( 35.5)    | NE ( 4.6, NE ) |          | 36/100 ( 36.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.25 ( 0.78, 2.02)    | 0.3477           |                         |
|                               | II                                          | 120/342 ( 35.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 96/322 ( 29.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.43 ( 1.09, 1.87)    | 0.0093           |                         |
|                               | III                                         | 85/238 ( 35.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 74/232 ( 31.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.28 ( 0.94, 1.75)    | 0.1200           |                         |
|                               | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1104                  |
|                               | yes                                         | 48/189 ( 25.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 63/217 ( 29.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.96 ( 0.66, 1.40)    | 0.8454           |                         |
|                               | no                                          | 223/618 ( 36.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 186/591 ( 31.5) | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 1.13, 1.67)    | 0.0015           |                         |
|                               | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4632                  |
|                               | <1 year                                     | 216/662 ( 32.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 201/657 ( 30.6) | NE ( NE , NE ) |          | 1.24 ( 1.02, 1.50)    | 0.0281           |                         |
|                               | >=1 year                                    | 55/145 ( 37.9)    | NE ( 8.1, NE ) |          | 48/151 ( 31.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.45 ( 0.98, 2.14)    | 0.0594           |                         |
|                               | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6486                  |
|                               | yes                                         | 216/640 ( 33.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 201/667 ( 30.1) | NE ( NE , NE ) |          | 1.30 ( 1.07, 1.57)    | 0.0078           |                         |
|                               | no                                          | 55/167 ( 32.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 48/141 ( 34.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.19 ( 0.81, 1.76)    | 0.3753           |                         |
|                               | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2279                  |
|                               | T1                                          | 97/261 ( 37.2)    | NE ( 9.8, NE ) |          | 82/268 ( 30.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.53 ( 1.14, 2.06)    | 0.0045           |                         |
|                               | T2                                          | 120/332 ( 36.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 94/306 ( 30.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.38 ( 1.05, 1.81)    | 0.0189           |                         |
|                               | T3 and above                                | 21/ 75 ( 28.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 26/ 73 ( 35.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.47, 1.50)    | 0.5603           |                         |
|                               | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7146                  |
|                               | Anthracycline only                          | 27/ 82 ( 32.9)    | NE ( 8.1, NE ) |          | 22/ 78 ( 28.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.52 ( 0.86, 2.70)    | 0.1470           |                         |
|                               | Anthracycline + Taxane                      | 171/529 ( 32.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 150/537 ( 27.9) | NE ( NE , NE ) |          | 1.33 ( 1.06, 1.65)    | 0.0113           |                         |
|                               | Taxane only                                 | 73/195 ( 37.4)    | NE ( 9.5, NE ) |          | 77/191 ( 40.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.11 ( 0.80, 1.53)    | 0.5247           |                         |
|                               | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                      | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                               |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Nervous system disorders - PT: Dysgeusia | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5539                  |
|                                               | <=3 positive nodes                          | 14/573 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/575 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.64 ( 0.73, 3.82)    | 0.2258           |                         |
|                                               | >=4 positive nodes                          | 11/234 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.39 ( 0.87, 7.59)    | 0.0960           |                         |
|                                               | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2278                  |
|                                               | 0 positive nodes                            | 7/184 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/187 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.64 ( 1.11, 31.23)   | 0.0364           |                         |
|                                               | 1-3 positive nodes                          | 7/389 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/388 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.98 ( 0.34, 2.73)    | 0.9630           |                         |
|                                               | >=4 positive nodes                          | 11/234 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.39 ( 0.87, 7.59)    | 0.0960           |                         |
|                                               | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4278                  |
|                                               | sequential with chemotherapy                | 6/307 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/303 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.62 ( 0.83, 24.76)   | 0.0928           |                         |
|                                               | concurrent with chemotherapy                | 19/500 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/505 ( 2.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.65 ( 0.82, 3.43)    | 0.1582           |                         |
|                                               | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9861                  |
|                                               | <65 years                                   | 24/721 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/716 ( 2.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.79 ( 0.95, 3.49)    | 0.0728           |                         |
|                                               | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                               | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9319                  |
|                                               | North America                               | 11/302 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/272 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.62 ( 0.64, 4.41)    | 0.3156           |                         |
|                                               | Europe                                      | 9/381 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/399 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.11 ( 0.73, 6.87)    | 0.1727           |                         |
|                                               | Rest of the World                           | 5/124 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/137 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.13 ( 0.52, 10.40)   | 0.2891           |                         |
|                                               | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3790                  |
|                                               | premenopausal                               | 12/421 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/414 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.55 ( 0.65, 3.79)    | 0.3191           |                         |
|                                               | postmenopausal                              | 13/386 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/394 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.33 ( 0.92, 6.64)    | 0.0776           |                         |
|                                               | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9997                  |
|                                               | I                                           | 5/ 93 ( 5.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                               | II                                          | 7/342 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/322 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.26 ( 0.42, 3.94)    | 0.6728           |                         |
|                                               | III                                         | 8/238 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/232 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.22 ( 0.44, 3.49)    | 0.6989           |                         |
|                                               | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5460                  |
|                                               | yes                                         | 4/189 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/217 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.34 ( 0.32, 5.67)    | 0.6809           |                         |
|                                               | no                                          | 21/618 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/591 ( 1.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 1.02, 4.46)    | 0.0464           |                         |
|                                               | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6612                  |
|                                               | <1 year                                     | 17/662 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/657 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 0.94, 4.86)    | 0.0724           |                         |
|                                               | >=1 year                                    | 8/145 ( 5.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/151 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.70 ( 0.59, 5.16)    | 0.3240           |                         |
|                                               | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6023                  |
|                                               | yes                                         | 21/640 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/667 ( 1.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 1.04, 4.35)    | 0.0396           |                         |
|                                               | no                                          | 4/167 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.29 ( 0.28, 6.56)    | 0.7404           |                         |
|                                               | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8554                  |
|                                               | T1                                          | 9/261 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/268 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.58 ( 0.84, 9.56)    | 0.1015           |                         |
|                                               | T2                                          | 10/332 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/306 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.78 ( 0.66, 5.25)    | 0.2568           |                         |
|                                               | T3 and above                                | 0/ 75 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 73 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                               | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9048                  |
|                                               | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                               | Anthracycline + Taxane                      | 16/529 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/537 ( 2.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.53 ( 0.73, 3.31)    | 0.2623           |                         |
|                                               | Taxane only                                 | 7/195 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/191 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 0.69, 11.60)   | 0.1714           |                         |
|                                               | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                   | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                            |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Psychiatric disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                            | <=3 positive nodes                          | 47/573 ( 8.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 84/575 ( 14.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.46, 0.94)    | 0.0234           | 0.9067                  |
|                            | >=4 positive nodes                          | 20/234 ( 8.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 32/233 ( 13.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.38, 1.18)    | 0.1762           |                         |
|                            | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5083                  |
|                            | 0 positive nodes                            | 18/184 ( 9.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 27/187 ( 14.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.47, 1.56)    | 0.6275           |                         |
|                            | 1-3 positive nodes                          | 29/389 ( 7.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 57/388 ( 14.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.36, 0.89)    | 0.0146           |                         |
|                            | >=4 positive nodes                          | 20/234 ( 8.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 32/233 ( 13.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.38, 1.18)    | 0.1762           |                         |
|                            | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8167                  |
|                            | sequential with chemotherapy                | 18/307 ( 5.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 30/303 ( 9.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.73 ( 0.40, 1.30)    | 0.2900           |                         |
|                            | concurrent with chemotherapy                | 49/500 ( 9.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 86/505 ( 17.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.64 ( 0.45, 0.91)    | 0.0131           |                         |
|                            | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2113                  |
|                            | <65 years                                   | 65/721 ( 9.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 105/716 ( 14.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.70 ( 0.51, 0.95)    | 0.0210           |                         |
|                            | >=65 years                                  | 2/ 86 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/ 92 ( 12.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.27 ( 0.04, 1.00)    | 0.0658           |                         |
|                            | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6413                  |
|                            | North America                               | 32/302 ( 10.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 52/272 ( 19.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.63 ( 0.40, 0.98)    | 0.0395           |                         |
|                            | Europe                                      | 29/381 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 48/399 ( 12.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.75 ( 0.47, 1.18)    | 0.2124           |                         |
|                            | Rest of the World                           | 6/124 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 16/137 ( 11.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.45 ( 0.16, 1.09)    | 0.0839           |                         |
|                            | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2644                  |
|                            | premenopausal                               | 42/421 ( 10.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 60/414 ( 14.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.77 ( 0.51, 1.14)    | 0.1890           |                         |
|                            | postmenopausal                              | 25/386 ( 6.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 56/394 ( 14.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.33, 0.86)    | 0.0099           |                         |
|                            | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9085                  |
|                            | I                                           | 6/ 93 ( 6.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 14/100 ( 14.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.20, 1.41)    | 0.2318           |                         |
|                            | II                                          | 29/342 ( 8.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 48/322 ( 14.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.41, 1.04)    | 0.0755           |                         |
|                            | III                                         | 18/238 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 35/232 ( 15.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.31, 0.98)    | 0.0426           |                         |
|                            | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4946                  |
|                            | yes                                         | 18/189 ( 9.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 30/217 ( 13.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.80 ( 0.44, 1.43)    | 0.4649           |                         |
|                            | no                                          | 49/618 ( 7.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 86/591 ( 14.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.62 ( 0.44, 0.88)    | 0.0079           |                         |
|                            | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1831                  |
|                            | <1 year                                     | 53/662 ( 8.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 99/657 ( 15.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.43, 0.84)    | 0.0030           |                         |
|                            | >=1 year                                    | 14/145 ( 9.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/151 ( 11.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.02 ( 0.49, 2.07)    | 0.9541           |                         |
|                            | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2422                  |
|                            | yes                                         | 50/640 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 97/667 ( 14.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.43, 0.85)    | 0.0040           |                         |
|                            | no                                          | 17/167 ( 10.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/141 ( 13.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.93 ( 0.48, 1.80)    | 0.8260           |                         |
|                            | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8467                  |
|                            | T1                                          | 21/261 ( 8.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 37/268 ( 13.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.40, 1.17)    | 0.1775           |                         |
|                            | T2                                          | 24/332 ( 7.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 44/306 ( 14.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.33, 0.91)    | 0.0195           |                         |
|                            | T3 and above                                | 8/ 75 ( 10.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/ 73 ( 21.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.24, 1.34)    | 0.2174           |                         |
|                            | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9207                  |
|                            | Anthracycline only                          | 4/ 82 ( 4.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 78 ( 10.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.18, 2.21)    | 0.5460           |                         |
|                            | Anthracycline + Taxane                      | 42/529 ( 7.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 66/537 ( 12.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.72 ( 0.49, 1.06)    | 0.0981           |                         |
|                            | Taxane only                                 | 21/195 ( 10.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 42/191 ( 22.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.34, 0.96)    | 0.0376           |                         |
|                            | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRc-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                         | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                  |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Renal and urinary disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                  | <=3 positive nodes                          | 29/573 ( 5.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/575 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.29 ( 1.26, 4.33)    | 0.0063           | 0.4047                  |
|                                  | >=4 positive nodes                          | 16/234 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.51 ( 1.37, 10.75)   | 0.0089           |                         |
|                                  | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5892                  |
|                                  | 0 positive nodes                            | 6/184 ( 3.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/187 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.84 ( 0.55, 6.43)    | 0.3121           |                         |
|                                  | 1-3 positive nodes                          | 23/389 ( 5.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/388 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.48 ( 1.24, 5.30)    | 0.0105           |                         |
|                                  | >=4 positive nodes                          | 16/234 ( 6.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.51 ( 1.37, 10.75)   | 0.0089           |                         |
|                                  | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2127                  |
|                                  | sequential with chemotherapy                | 7/307 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/303 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.38 ( 0.46, 4.28)    | 0.5660           |                         |
|                                  | concurrent with chemotherapy                | 38/500 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/505 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.07 ( 1.72, 5.77)    | 0.0001           |                         |
|                                  | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2223                  |
|                                  | <65 years                                   | 39/721 ( 5.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 20/716 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.28 ( 1.34, 3.99)    | 0.0021           |                         |
|                                  | >=65 years                                  | 6/ 86 ( 7.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.38 ( 1.59,177.86)   | 0.0121           |                         |
|                                  | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5190                  |
|                                  | North America                               | 25/302 ( 8.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/272 ( 4.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.46 ( 1.26, 5.09)    | 0.0083           |                         |
|                                  | Europe                                      | 17/381 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/399 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.42 ( 1.42, 9.49)    | 0.0060           |                         |
|                                  | Rest of the World                           | 3/124 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/137 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.18 ( 0.22, 6.41)    | 0.8359           |                         |
|                                  | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9153                  |
|                                  | premenopausal                               | 22/421 ( 5.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/414 ( 2.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 1.21, 5.51)    | 0.0132           |                         |
|                                  | postmenopausal                              | 23/386 ( 6.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/394 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.69 ( 1.34, 5.75)    | 0.0052           |                         |
|                                  | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7525                  |
|                                  | I                                           | 4/ 93 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.19 ( 0.90,121.81)   | 0.0649           |                         |
|                                  | II                                          | 20/342 ( 5.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/322 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.63 ( 1.23, 6.08)    | 0.0127           |                         |
|                                  | III                                         | 15/238 ( 6.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/232 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.26 ( 1.26, 10.04)   | 0.0155           |                         |
|                                  | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0626                  |
|                                  | yes                                         | 8/189 ( 4.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/217 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.20 ( 0.45, 3.14)    | 0.7080           |                         |
|                                  | no                                          | 37/618 ( 6.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/591 ( 2.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.56 ( 1.91, 7.14)    | <.0001           |                         |
|                                  | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9840                  |
|                                  | <1 year                                     | 37/662 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 21/657 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.09 ( 1.23, 3.63)    | 0.0060           |                         |
|                                  | >=1 year                                    | 8/145 ( 5.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                  | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7432                  |
|                                  | yes                                         | 39/640 ( 6.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 18/667 ( 2.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.67 ( 1.55, 4.78)    | 0.0003           |                         |
|                                  | no                                          | 6/167 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.23 ( 0.59, 10.58)   | 0.2460           |                         |
|                                  | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2300                  |
|                                  | T1                                          | 14/261 ( 5.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/268 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.61 ( 1.38, 11.21)   | 0.0086           |                         |
|                                  | T2                                          | 22/332 ( 6.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/306 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.98 ( 1.71, 10.82)   | 0.0012           |                         |
|                                  | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 73 ( 5.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.83 ( 0.16, 3.80)    | 0.8104           |                         |
|                                  | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9356                  |
|                                  | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.72 ( 0.26, 59.09)   | 0.3975           |                         |
|                                  | Anthracycline + Taxane                      | 25/529 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/537 ( 2.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.27 ( 1.18, 4.57)    | 0.0140           |                         |
|                                  | Taxane only                                 | 18/195 ( 9.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/191 ( 3.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.19 ( 1.38, 8.22)    | 0.0063           |                         |
|                                  | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                       | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Renal and urinary disorders - PT: Dysuria | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                                | <=3 positive nodes                          | 10/573 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/575 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.78 ( 1.52, 37.68)   | 0.0105           | 0.9871                  |
|                                                | >=4 positive nodes                          | 8/234 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7230                  |
|                                                | 0 positive nodes                            | 2/184 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.98 ( 0.28, 64.75)   | 0.3531           |                         |
|                                                | 1-3 positive nodes                          | 8/389 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.68 ( 1.59,161.17)   | 0.0141           |                         |
|                                                | >=4 positive nodes                          | 8/234 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5219                  |
|                                                | sequential with chemotherapy                | 5/307 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.57 ( 0.90,106.87)   | 0.0776           |                         |
|                                                | concurrent with chemotherapy                | 13/500 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/505 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 14.48 ( 2.88,263.17)  | 0.0007           |                         |
|                                                | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9920                  |
|                                                | <65 years                                   | 17/721 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/716 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.19 ( 2.63, 57.95)   | 0.0003           |                         |
|                                                | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9120                  |
|                                                | North America                               | 6/302 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/272 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.04 ( 1.03,114.31)   | 0.0584           |                         |
|                                                | Europe                                      | 10/381 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.88 ( 2.27,218.06)  | 0.0027           |                         |
|                                                | Rest of the World                           | 2/124 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9877                  |
|                                                | premenopausal                               | 11/421 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/414 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | postmenopausal                              | 7/386 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/394 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.23 ( 1.02, 28.50)   | 0.0510           |                         |
|                                                | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9463                  |
|                                                | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | II                                          | 10/342 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.75 ( 2.05,197.46)  | 0.0047           |                         |
|                                                | III                                         | 6/238 ( 2.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.39 ( 1.09,120.94)   | 0.0486           |                         |
|                                                | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3527                  |
|                                                | yes                                         | 3/189 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/217 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.75 ( 0.48, 75.94)   | 0.2199           |                         |
|                                                | no                                          | 15/618 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/591 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 16.03 ( 3.25,289.99)  | 0.0003           |                         |
|                                                | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9891                  |
|                                                | <1 year                                     | 15/662 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/657 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.27 ( 2.33, 52.51)   | 0.0008           |                         |
|                                                | >=1 year                                    | 3/145 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9902                  |
|                                                | yes                                         | 16/640 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/667 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.24 ( 2.62, 58.45)   | 0.0003           |                         |
|                                                | no                                          | 2/167 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6851                  |
|                                                | T1                                          | 6/261 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/268 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | T2                                          | 9/332 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.25 ( 1.74,170.68)   | 0.0102           |                         |
|                                                | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.29 ( 0.22, 49.47)   | 0.4894           |                         |
|                                                | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | Anthracycline + Taxane                      | 11/529 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/537 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.19 ( 1.66, 40.06)   | 0.0067           |                         |
|                                                | Taxane only                                 | 6/195 ( 3.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                             | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                      |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9637                  |
|                                                      | <=3 positive nodes                          | 101/573 ( 17.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 95/575 ( 16.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.32 ( 1.00, 1.76)    | 0.0492           |                         |
|                                                      | >=4 positive nodes                          | 39/234 ( 16.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 34/233 ( 14.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 0.86, 2.18)    | 0.1783           |                         |
|                                                      | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8865                  |
|                                                      | 0 positive nodes                            | 35/184 ( 19.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 33/187 ( 17.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.51 ( 0.94, 2.46)    | 0.0874           |                         |
|                                                      | 1-3 positive nodes                          | 66/389 ( 17.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 62/388 ( 16.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.26 ( 0.89, 1.78)    | 0.1951           |                         |
|                                                      | >=4 positive nodes                          | 39/234 ( 16.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 34/233 ( 14.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 0.86, 2.18)    | 0.1783           |                         |
|                                                      | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4822                  |
|                                                      | sequential with chemotherapy                | 45/307 ( 14.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 37/303 ( 12.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.54 ( 1.00, 2.39)    | 0.0505           |                         |
|                                                      | concurrent with chemotherapy                | 95/500 ( 19.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 92/505 ( 18.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.25 ( 0.94, 1.67)    | 0.1211           |                         |
|                                                      | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3302                  |
|                                                      | <65 years                                   | 127/721 ( 17.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 109/716 ( 15.2) | NE ( NE , NE ) |          | 1.40 ( 1.09, 1.82)    | 0.0093           |                         |
|                                                      | >=65 years                                  | 13/ 86 ( 15.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 20/ 92 ( 21.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.00 ( 0.48, 2.01)    | 0.9950           |                         |
|                                                      | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1060                  |
|                                                      | North America                               | 58/302 ( 19.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 64/272 ( 23.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.99 ( 0.69, 1.41)    | 0.9488           |                         |
|                                                      | Europe                                      | 58/381 ( 15.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 44/399 ( 11.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.73 ( 1.17, 2.58)    | 0.0056           |                         |
|                                                      | Rest of the World                           | 24/124 ( 19.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/137 ( 15.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.48 ( 0.82, 2.68)    | 0.1872           |                         |
|                                                      | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6430                  |
|                                                      | premenopausal                               | 75/421 ( 17.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 62/414 ( 15.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.41 ( 1.01, 1.98)    | 0.0444           |                         |
|                                                      | postmenopausal                              | 65/386 ( 16.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 67/394 ( 17.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.27 ( 0.90, 1.79)    | 0.1668           |                         |
|                                                      | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7223                  |
|                                                      | I                                           | 19/ 93 ( 20.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/100 ( 19.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.56 ( 0.82, 2.98)    | 0.1697           |                         |
|                                                      | II                                          | 65/342 ( 19.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 53/322 ( 16.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.43 ( 1.00, 2.07)    | 0.0524           |                         |
|                                                      | III                                         | 38/238 ( 16.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 38/232 ( 16.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.17 ( 0.75, 1.84)    | 0.4905           |                         |
|                                                      | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8671                  |
|                                                      | yes                                         | 30/189 ( 15.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 30/217 ( 13.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 0.82, 2.28)    | 0.2236           |                         |
|                                                      | no                                          | 110/618 ( 17.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 99/591 ( 16.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.32 ( 1.01, 1.74)    | 0.0448           |                         |
|                                                      | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8386                  |
|                                                      | <1 year                                     | 108/662 ( 16.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 99/657 ( 15.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.32 ( 1.00, 1.73)    | 0.0470           |                         |
|                                                      | >=1 year                                    | 32/145 ( 22.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 30/151 ( 19.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.42 ( 0.86, 2.35)    | 0.1675           |                         |
|                                                      | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6914                  |
|                                                      | yes                                         | 113/640 ( 17.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 105/667 ( 15.7) | NE ( NE , NE ) |          | 1.37 ( 1.05, 1.79)    | 0.0203           |                         |
|                                                      | no                                          | 27/167 ( 16.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 24/141 ( 17.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.21 ( 0.70, 2.11)    | 0.5015           |                         |
|                                                      | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9897                  |
|                                                      | T1                                          | 52/261 ( 19.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 49/268 ( 18.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.43 ( 0.97, 2.12)    | 0.0715           |                         |
|                                                      | T2                                          | 53/332 ( 16.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 43/306 ( 14.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.36 ( 0.91, 2.04)    | 0.1367           |                         |
|                                                      | T3 and above                                | 17/ 75 ( 22.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 16/ 73 ( 21.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.35 ( 0.68, 2.71)    | 0.3841           |                         |
|                                                      | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5521                  |
|                                                      | Anthracycline only                          | 13/ 82 ( 15.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 78 ( 16.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.39 ( 0.64, 3.04)    | 0.4020           |                         |
|                                                      | Anthracycline + Taxane                      | 91/529 ( 17.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 73/537 ( 13.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.52 ( 1.11, 2.07)    | 0.0078           |                         |
|                                                      | Taxane only                                 | 36/195 ( 18.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 43/191 ( 22.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.03 ( 0.66, 1.60)    | 0.9036           |                         |
|                                                      | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                             | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                      |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Epistaxis | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5917                  |
|                                                                      | <=3 positive nodes                          | 30/573 ( 5.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/575 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.66 ( 1.85, 7.90)    | 0.0001           |                         |
|                                                                      | >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.20 ( 0.43, 15.88)   | 0.3506           |                         |
|                                                                      | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8134                  |
|                                                                      | 0 positive nodes                            | 10/184 ( 5.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/187 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.55 ( 1.38, 20.44)   | 0.0126           |                         |
|                                                                      | 1-3 positive nodes                          | 20/389 ( 5.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/388 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.34 ( 1.48, 8.54)    | 0.0036           |                         |
|                                                                      | >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.20 ( 0.43, 15.88)   | 0.3506           |                         |
|                                                                      | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7283                  |
|                                                                      | sequential with chemotherapy                | 15/307 ( 4.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/303 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.96 ( 1.20, 8.31)    | 0.0189           |                         |
|                                                                      | concurrent with chemotherapy                | 19/500 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/505 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.76 ( 1.59, 10.34)   | 0.0024           |                         |
|                                                                      | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5624                  |
|                                                                      | <65 years                                   | 27/721 ( 3.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/716 ( 1.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.10 ( 1.55, 6.74)    | 0.0013           |                         |
|                                                                      | >=65 years                                  | 7/ 86 ( 8.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.60 ( 1.33, 37.88)   | 0.0169           |                         |
|                                                                      | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4625                  |
|                                                                      | North America                               | 11/302 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/272 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.05 ( 1.04, 11.06)   | 0.0451           |                         |
|                                                                      | Europe                                      | 17/381 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/399 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.37 ( 1.98, 18.68)   | 0.0007           |                         |
|                                                                      | Rest of the World                           | 6/124 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/137 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.77 ( 0.51, 6.93)    | 0.3701           |                         |
|                                                                      | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7583                  |
|                                                                      | premenopausal                               | 19/421 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/414 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.01 ( 1.32, 7.72)    | 0.0089           |                         |
|                                                                      | postmenopausal                              | 15/386 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/394 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.86 ( 1.49, 11.89)   | 0.0050           |                         |
|                                                                      | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7568                  |
|                                                                      | I                                           | 5/ 93 ( 5.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/100 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.45 ( 0.73, 24.28)   | 0.1193           |                         |
|                                                                      | II                                          | 21/342 ( 6.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/322 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.41 ( 1.52, 8.68)    | 0.0029           |                         |
|                                                                      | III                                         | 5/238 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/232 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.84 ( 0.45, 8.99)    | 0.3966           |                         |
|                                                                      | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8591                  |
|                                                                      | yes                                         | 3/189 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/217 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.92 ( 0.50, 79.40)   | 0.2024           |                         |
|                                                                      | no                                          | 31/618 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/591 ( 1.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.22 ( 1.67, 6.71)    | 0.0004           |                         |
|                                                                      | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9806                  |
|                                                                      | <1 year                                     | 24/662 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/657 ( 1.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.34 ( 1.19, 4.85)    | 0.0134           |                         |
|                                                                      | >=1 year                                    | 10/145 ( 6.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                      | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5058                  |
|                                                                      | yes                                         | 25/640 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/667 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.77 ( 1.77, 8.94)    | 0.0005           |                         |
|                                                                      | no                                          | 9/167 ( 5.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/141 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.43 ( 0.79, 9.00)    | 0.1284           |                         |
|                                                                      | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9048                  |
|                                                                      | T1                                          | 13/261 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/268 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.37 ( 0.97, 6.32)    | 0.0590           |                         |
|                                                                      | T2                                          | 15/332 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/306 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.18 ( 1.23, 9.78)    | 0.0182           |                         |
|                                                                      | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                      | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9949                  |
|                                                                      | Anthracycline only                          | 6/ 82 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                      | Anthracycline + Taxane                      | 20/529 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/537 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.90 ( 1.32, 7.01)    | 0.0077           |                         |
|                                                                      | Taxane only                                 | 8/195 ( 4.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/191 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 0.75, 9.03)    | 0.1414           |                         |
|                                                                      | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                    | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                 |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                             |                                             | n/ N (%)          | Median          | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders | Nodal-Status                                |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                             | <=3 positive nodes                          | 194/573 ( 33.9)   | NE ( NE , NE )  |          | 130/575 ( 22.6) | NE ( NE , NE ) |          | 1.98 ( 1.59, 2.49)    | <.0001           | 0.4541                  |
|                                             | >=4 positive nodes                          | 80/234 ( 34.2)    | NE ( NE , NE )  |          | 43/233 ( 18.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.35 ( 1.63, 3.44)    | <.0001           |                         |
|                                             | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7745                  |
|                                             | 0 positive nodes                            | 66/184 ( 35.9)    | NE ( 5.3, NE )  |          | 49/187 ( 26.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.10 ( 1.45, 3.08)    | <.0001           |                         |
|                                             | 1-3 positive nodes                          | 128/389 ( 32.9)   | NE ( NE , NE )  |          | 81/388 ( 20.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.97 ( 1.49, 2.61)    | <.0001           |                         |
|                                             | >=4 positive nodes                          | 80/234 ( 34.2)    | NE ( NE , NE )  |          | 43/233 ( 18.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.35 ( 1.63, 3.44)    | <.0001           |                         |
|                                             | Prior Trastuzumab                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3235                  |
|                                             | sequential with chemotherapy                | 97/307 ( 31.6)    | NE ( NE , NE )  |          | 53/303 ( 17.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 1.72, 3.38)    | <.0001           |                         |
|                                             | concurrent with chemotherapy                | 177/500 ( 35.4)   | NE ( NE , NE )  |          | 120/505 ( 23.8) | NE ( NE , NE ) |          | 1.93 ( 1.53, 2.44)    | <.0001           |                         |
|                                             | Age                                         |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0811                  |
|                                             | <65 years                                   | 249/721 ( 34.5)   | NE ( NE , NE )  |          | 146/716 ( 20.4) | NE ( NE , NE ) |          | 2.21 ( 1.80, 2.71)    | <.0001           |                         |
|                                             | >=65 years                                  | 25/ 86 ( 29.1)    | NE ( 5.8, NE )  |          | 27/ 92 ( 29.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.36 ( 0.78, 2.36)    | 0.2718           |                         |
|                                             | Region                                      |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6402                  |
|                                             | North America                               | 103/302 ( 34.1)   | NE ( NE , NE )  |          | 56/272 ( 20.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.25 ( 1.63, 3.15)    | <.0001           |                         |
|                                             | Europe                                      | 110/381 ( 28.9)   | NE ( NE , NE )  |          | 77/399 ( 19.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.88 ( 1.41, 2.53)    | <.0001           |                         |
|                                             | Rest of the World                           | 61/124 ( 49.2)    | 9.7 ( 4.3, NE ) |          | 40/137 ( 29.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.27 ( 1.53, 3.42)    | <.0001           |                         |
|                                             | Menopausal Status                           |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9166                  |
|                                             | premenopausal                               | 141/421 ( 33.5)   | NE ( NE , NE )  |          | 84/414 ( 20.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.08 ( 1.59, 2.74)    | <.0001           |                         |
|                                             | postmenopausal                              | 133/386 ( 34.5)   | NE ( NE , NE )  |          | 89/394 ( 22.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.08 ( 1.59, 2.74)    | <.0001           |                         |
|                                             | Stage                                       |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4508                  |
|                                             | I                                           | 28/ 93 ( 30.1)    | NE ( 6.9, NE )  |          | 28/100 ( 28.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.55 ( 0.91, 2.64)    | 0.1032           |                         |
|                                             | II                                          | 124/342 ( 36.3)   | NE (11.6, NE )  |          | 77/322 ( 23.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.00 ( 1.51, 2.67)    | <.0001           |                         |
|                                             | III                                         | 77/238 ( 32.4)    | NE ( NE , NE )  |          | 42/232 ( 18.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.28 ( 1.57, 3.35)    | <.0001           |                         |
|                                             | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8980                  |
|                                             | yes                                         | 62/189 ( 32.8)    | NE ( NE , NE )  |          | 44/217 ( 20.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.12 ( 1.44, 3.14)    | 0.0001           |                         |
|                                             | no                                          | 212/618 ( 34.3)   | NE ( NE , NE )  |          | 129/591 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) |          | 2.05 ( 1.65, 2.56)    | <.0001           |                         |
|                                             | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7981                  |
|                                             | <1 year                                     | 221/662 ( 33.4)   | NE ( NE , NE )  |          | 139/657 ( 21.2) | NE ( NE , NE ) |          | 2.05 ( 1.66, 2.54)    | <.0001           |                         |
|                                             | >=1 year                                    | 53/145 ( 36.6)    | NE ( 7.3, NE )  |          | 34/151 ( 22.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.20 ( 1.43, 3.43)    | 0.0003           |                         |
|                                             | Prior radiotherapy                          |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2469                  |
|                                             | yes                                         | 218/640 ( 34.1)   | NE ( NE , NE )  |          | 148/667 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) |          | 1.98 ( 1.61, 2.44)    | <.0001           |                         |
|                                             | no                                          | 56/167 ( 33.5)    | NE (10.3, NE )  |          | 25/141 ( 17.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.61 ( 1.65, 4.27)    | <.0001           |                         |
|                                             | T-stage                                     |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7123                  |
|                                             | T1                                          | 84/261 ( 32.2)    | NE ( NE , NE )  |          | 59/268 ( 22.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.94 ( 1.39, 2.72)    | <.0001           |                         |
|                                             | T2                                          | 120/332 ( 36.1)   | NE ( NE , NE )  |          | 72/306 ( 23.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.97 ( 1.47, 2.65)    | <.0001           |                         |
|                                             | T3 and above                                | 24/ 75 ( 32.0)    | NE (11.5, NE )  |          | 13/ 73 ( 17.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.41 ( 1.24, 4.90)    | 0.0088           |                         |
|                                             | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                 |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3817                  |
|                                             | Anthracycline only                          | 19/ 82 ( 23.2)    | NE ( NE , NE )  |          | 12/ 78 ( 15.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 2.01 ( 0.98, 4.28)    | 0.0543           |                         |
|                                             | Anthracycline + Taxane                      | 187/529 ( 35.3)   | NE ( NE , NE )  |          | 104/537 ( 19.4) | NE ( NE , NE ) |          | 2.36 ( 1.86, 3.01)    | <.0001           |                         |
|                                             | Taxane only                                 | 68/195 ( 34.9)    | NE (11.6, NE )  |          | 57/191 ( 29.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.56 ( 1.09, 2.23)    | 0.0134           |                         |
|                                             | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE )  |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                                  | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                           |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders -<br>PT: Dermatitis acneiform | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2949                  |
|                                                                           | <=3 positive nodes                          | 14/573 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/575 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.36 ( 1.74, 23.30)   | 0.0032           |                         |
|                                                                           | >=4 positive nodes                          | 1/234 ( 0.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.08 ( 0.04, 27.41)   | 0.9551           |                         |
|                                                                           | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4302                  |
|                                                                           | 0 positive nodes                            | 8/184 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.61 ( 1.92,197.61)  | 0.0061           |                         |
|                                                                           | 1-3 positive nodes                          | 6/389 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/388 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.23 ( 0.74, 22.09)   | 0.1290           |                         |
|                                                                           | >=4 positive nodes                          | 1/234 ( 0.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.08 ( 0.04, 27.41)   | 0.9551           |                         |
|                                                                           | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8177                  |
|                                                                           | sequential with chemotherapy                | 3/307 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.26 ( 0.42, 66.10)   | 0.2797           |                         |
|                                                                           | concurrent with chemotherapy                | 12/500 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/505 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.57 ( 1.45, 20.08)   | 0.0099           |                         |
|                                                                           | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9907                  |
|                                                                           | <65 years                                   | 15/721 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/716 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.48 ( 1.80, 23.67)   | 0.0025           |                         |
|                                                                           | >=65 years                                  | 0/ 86 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                           | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3862                  |
|                                                                           | North America                               | 10/302 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/272 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.96 ( 1.90,183.01)   | 0.0069           |                         |
|                                                                           | Europe                                      | 4/381 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/399 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.46 ( 0.48, 17.77)   | 0.2848           |                         |
|                                                                           | Rest of the World                           | 1/124 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.22 ( 0.05, 30.89)   | 0.8882           |                         |
|                                                                           | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6599                  |
|                                                                           | premenopausal                               | 6/421 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/414 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.40 ( 0.78, 23.23)   | 0.1115           |                         |
|                                                                           | postmenopausal                              | 9/386 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/394 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.01 ( 1.29, 32.92)   | 0.0224           |                         |
|                                                                           | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6433                  |
|                                                                           | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                           | II                                          | 9/342 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/322 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.75 ( 1.22, 31.21)   | 0.0283           |                         |
|                                                                           | III                                         | 1/238 ( 0.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.98 ( 0.04, 24.68)   | 0.9868           |                         |
|                                                                           | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4878                  |
|                                                                           | yes                                         | 6/189 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/217 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.43 ( 1.27,140.49)   | 0.0293           |                         |
|                                                                           | no                                          | 9/618 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/591 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.31 ( 0.99, 14.97)   | 0.0574           |                         |
|                                                                           | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9892                  |
|                                                                           | <1 year                                     | 14/662 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/657 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.86 ( 1.38, 13.63)   | 0.0105           |                         |
|                                                                           | >=1 year                                    | 1/145 ( 0.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                           | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6742                  |
|                                                                           | yes                                         | 9/640 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/667 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.49 ( 1.04, 15.76)   | 0.0461           |                         |
|                                                                           | no                                          | 6/167 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.97 ( 1.01,113.14)   | 0.0604           |                         |
|                                                                           | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8596                  |
|                                                                           | T1                                          | 3/261 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.41 ( 0.43, 69.04)   | 0.2606           |                         |
|                                                                           | T2                                          | 8/332 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.26 ( 1.51,153.29)   | 0.0176           |                         |
|                                                                           | T3 and above                                | 0/ 75 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                           | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9967                  |
|                                                                           | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                           | Anthracycline + Taxane                      | 9/529 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/537 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.08 ( 1.31, 33.35)   | 0.0209           |                         |
|                                                                           | Taxane only                                 | 6/195 ( 3.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/191 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.92 ( 1.17,131.00)   | 0.0381           |                         |
|                                                                           | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                      | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                               |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders -<br>PT: Dry skin | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7066                  |
|                                                               | <=3 positive nodes                          | 26/573 ( 4.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/575 ( 2.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.39 ( 1.27, 4.72)    | 0.0068           |                         |
|                                                               | >=4 positive nodes                          | 13/234 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.99 ( 1.13, 9.32)    | 0.0290           |                         |
|                                                               | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9483                  |
|                                                               | 0 positive nodes                            | 12/184 ( 6.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/187 ( 3.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.66 ( 1.06, 7.20)    | 0.0342           |                         |
|                                                               | 1-3 positive nodes                          | 14/389 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/388 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 1.00, 6.34)    | 0.0515           |                         |
|                                                               | >=4 positive nodes                          | 13/234 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.99 ( 1.13, 9.32)    | 0.0290           |                         |
|                                                               | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4554                  |
|                                                               | sequential with chemotherapy                | 14/307 ( 4.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/303 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.30 ( 1.26, 10.24)   | 0.0152           |                         |
|                                                               | concurrent with chemotherapy                | 25/500 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/505 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.27 ( 1.19, 4.48)    | 0.0120           |                         |
|                                                               | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5301                  |
|                                                               | <65 years                                   | 36/721 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/716 ( 2.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.75 ( 1.55, 5.10)    | 0.0005           |                         |
|                                                               | >=65 years                                  | 3/ 86 ( 3.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 92 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.31 ( 0.24, 7.14)    | 0.7445           |                         |
|                                                               | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9339                  |
|                                                               | North America                               | 8/302 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/272 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.26 ( 0.71, 8.50)    | 0.1718           |                         |
|                                                               | Europe                                      | 18/381 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/399 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.84 ( 1.27, 6.92)    | 0.0105           |                         |
|                                                               | Rest of the World                           | 13/124 ( 10.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 7/137 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.45 ( 1.00, 6.53)    | 0.0480           |                         |
|                                                               | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7951                  |
|                                                               | premenopausal                               | 21/421 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/414 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.75 ( 1.30, 6.33)    | 0.0081           |                         |
|                                                               | postmenopausal                              | 18/386 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/394 ( 2.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.37 ( 1.11, 5.35)    | 0.0247           |                         |
|                                                               | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7358                  |
|                                                               | I                                           | 6/ 93 ( 6.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/100 ( 5.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.95 ( 0.58, 6.85)    | 0.2654           |                         |
|                                                               | II                                          | 11/342 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/322 ( 2.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.58 ( 0.64, 4.09)    | 0.3230           |                         |
|                                                               | III                                         | 14/238 ( 5.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/232 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.75 ( 1.10, 7.79)    | 0.0306           |                         |
|                                                               | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1844                  |
|                                                               | yes                                         | 9/189 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/217 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.33 ( 1.63, 41.57)   | 0.0068           |                         |
|                                                               | no                                          | 30/618 ( 4.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/591 ( 2.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.10 ( 1.17, 3.89)    | 0.0129           |                         |
|                                                               | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7614                  |
|                                                               | <1 year                                     | 28/662 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/657 ( 2.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.43 ( 1.30, 4.76)    | 0.0051           |                         |
|                                                               | >=1 year                                    | 11/145 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/151 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.00 ( 1.09, 9.56)    | 0.0329           |                         |
|                                                               | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2582                  |
|                                                               | yes                                         | 36/640 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 16/667 ( 2.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.90 ( 1.64, 5.38)    | 0.0002           |                         |
|                                                               | no                                          | 3/167 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.02 ( 0.19, 5.56)    | 0.9786           |                         |
|                                                               | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9552                  |
|                                                               | T1                                          | 13/261 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/268 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.12 ( 0.89, 5.38)    | 0.0883           |                         |
|                                                               | T2                                          | 14/332 ( 4.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/306 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.93 ( 0.83, 4.84)    | 0.1312           |                         |
|                                                               | T3 and above                                | 4/ 75 ( 5.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 73 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.77 ( 0.54, 20.04)   | 0.2200           |                         |
|                                                               | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3439                  |
|                                                               | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 78 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.10, 4.73)    | 0.7851           |                         |
|                                                               | Anthracycline + Taxane                      | 30/529 ( 5.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/537 ( 1.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 3.70 ( 1.87, 7.98)    | 0.0001           |                         |
|                                                               | Taxane only                                 | 7/195 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/191 ( 3.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.44 ( 0.48, 4.51)    | 0.5094           |                         |
|                                                               | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                           | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                    |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders -<br>PT: Nail disorder | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1267                  |
|                                                                    | <=3 positive nodes                          | 13/573 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/575 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.64 ( 0.72, 3.85)    | 0.2352           |                         |
|                                                                    | >=4 positive nodes                          | 11/234 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.53 ( 1.75, 42.23)   | 0.0049           |                         |
|                                                                    | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2479                  |
|                                                                    | 0 positive nodes                            | 2/184 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/187 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.06 ( 0.14, 6.43)    | 0.9533           |                         |
|                                                                    | 1-3 positive nodes                          | 11/389 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/388 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.85 ( 0.73, 5.05)    | 0.1950           |                         |
|                                                                    | >=4 positive nodes                          | 11/234 ( 4.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.53 ( 1.75, 42.23)   | 0.0049           |                         |
|                                                                    | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1411                  |
|                                                                    | sequential with chemotherapy                | 10/307 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/303 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.64 ( 1.75, 43.24)   | 0.0048           |                         |
|                                                                    | concurrent with chemotherapy                | 14/500 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/505 ( 2.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.70 ( 0.76, 3.95)    | 0.1963           |                         |
|                                                                    | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9878                  |
|                                                                    | <65 years                                   | 24/721 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/716 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.28 ( 1.58, 7.46)    | 0.0013           |                         |
|                                                                    | >=65 years                                  | 0/ 86 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 92 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0507                  |
|                                                                    | North America                               | 8/302 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/272 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.75 ( 1.19, 31.52)   | 0.0298           |                         |
|                                                                    | Europe                                      | 12/381 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/399 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.17 ( 1.64, 22.71)   | 0.0046           |                         |
|                                                                    | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/137 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.70 ( 0.18, 2.33)    | 0.5741           |                         |
|                                                                    | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0543                  |
|                                                                    | premenopausal                               | 17/421 ( 4.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/414 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.23 ( 1.93, 18.18)   | 0.0009           |                         |
|                                                                    | postmenopausal                              | 7/386 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/394 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.07 ( 0.37, 2.99)    | 0.8991           |                         |
|                                                                    | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3896                  |
|                                                                    | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | II                                          | 9/342 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/322 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.84 ( 0.66, 5.51)    | 0.2400           |                         |
|                                                                    | III                                         | 11/238 ( 4.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/232 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.62 ( 1.77, 42.79)   | 0.0046           |                         |
|                                                                    | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4207                  |
|                                                                    | yes                                         | 6/189 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/217 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.64 ( 0.49, 5.70)    | 0.4091           |                         |
|                                                                    | no                                          | 18/618 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/591 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.13 ( 1.36, 8.05)    | 0.0071           |                         |
|                                                                    | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9386                  |
|                                                                    | <1 year                                     | 20/662 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/657 ( 1.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.48 ( 1.18, 5.52)    | 0.0156           |                         |
|                                                                    | >=1 year                                    | 4/145 ( 2.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/151 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.62 ( 0.51, 19.00)   | 0.2490           |                         |
|                                                                    | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1948                  |
|                                                                    | yes                                         | 23/640 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/667 ( 1.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.94 ( 1.43, 6.46)    | 0.0029           |                         |
|                                                                    | no                                          | 1/167 ( 0.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/141 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.60 ( 0.03, 6.28)    | 0.6743           |                         |
|                                                                    | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4563                  |
|                                                                    | T1                                          | 9/261 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/268 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.21 ( 1.60, 40.76)   | 0.0077           |                         |
|                                                                    | T2                                          | 10/332 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/306 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.89 ( 0.70, 5.58)    | 0.2090           |                         |
|                                                                    | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8147                  |
|                                                                    | Anthracycline only                          | 3/ 82 ( 3.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Anthracycline + Taxane                      | 16/529 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/537 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.78 ( 1.19, 7.25)    | 0.0185           |                         |
|                                                                    | Taxane only                                 | 5/195 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/191 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.25 ( 0.35, 4.50)    | 0.7271           |                         |
|                                                                    | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                          | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                   |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders -<br>PT: Onychoclasia | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5966                  |
|                                                                   | <=3 positive nodes                          | 10/573 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/575 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.56 ( 2.59,248.94)  | 0.0012           |                         |
|                                                                   | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.61 ( 0.90,107.56)   | 0.0757           |                         |
|                                                                   | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9688                  |
|                                                                   | 0 positive nodes                            | 3/184 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/187 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                   | 1-3 positive nodes                          | 7/389 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.97 ( 1.60,167.78)   | 0.0128           |                         |
|                                                                   | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.61 ( 0.90,107.56)   | 0.0757           |                         |
|                                                                   | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6446                  |
|                                                                   | sequential with chemotherapy                | 5/307 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.74 ( 1.09,129.13)   | 0.0436           |                         |
|                                                                   | concurrent with chemotherapy                | 10/500 ( 2.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/505 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.38 ( 2.37,227.34)  | 0.0021           |                         |
|                                                                   | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9923                  |
|                                                                   | <65 years                                   | 14/721 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/716 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.59 ( 2.40, 54.71)   | 0.0006           |                         |
|                                                                   | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                   | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                                   | North America                               | 3/302 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/272 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                   | Europe                                      | 6/381 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.09 ( 1.38,152.86)   | 0.0212           |                         |
|                                                                   | Rest of the World                           | 6/124 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.56 ( 1.29,142.97)   | 0.0272           |                         |
|                                                                   | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9945                  |
|                                                                   | premenopausal                               | 8/421 ( 1.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/414 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.53 ( 1.75,176.72)   | 0.0093           |                         |
|                                                                   | postmenopausal                              | 7/386 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/394 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.65 ( 1.71,180.70)   | 0.0095           |                         |
|                                                                   | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9112                  |
|                                                                   | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                   | II                                          | 3/342 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.67 ( 0.47, 74.18)   | 0.2277           |                         |
|                                                                   | III                                         | 6/238 ( 2.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.94 ( 1.18,131.21)   | 0.0370           |                         |
|                                                                   | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9917                  |
|                                                                   | yes                                         | 4/189 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/217 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                   | no                                          | 11/618 ( 1.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/591 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.58 ( 1.76, 42.60)   | 0.0047           |                         |
|                                                                   | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3921                  |
|                                                                   | <1 year                                     | 12/662 ( 1.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/657 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 14.95 ( 2.94,272.33)  | 0.0005           |                         |
|                                                                   | >=1 year                                    | 3/145 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/151 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.24 ( 0.54, 85.94)   | 0.1737           |                         |
|                                                                   | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9994                  |
|                                                                   | yes                                         | 15/640 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/667 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.78 ( 2.76, 62.07)   | 0.0002           |                         |
|                                                                   | no                                          | 0/167 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                   | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9947                  |
|                                                                   | T1                                          | 4/261 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.38 ( 0.79,105.35)   | 0.0921           |                         |
|                                                                   | T2                                          | 4/332 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.46 ( 0.66, 87.27)   | 0.1434           |                         |
|                                                                   | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                   | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                                   | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                   | Anthracycline + Taxane                      | 11/529 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/537 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.71 ( 1.80, 43.41)   | 0.0042           |                         |
|                                                                   | Taxane only                                 | 3/195 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                   | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                  | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |             |          | Placebo (N=808) |             |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-------------|----------|-----------------|-------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                           |                                             | n/ N (%)          | Median      | (95% CI) | n/ N (%)        | Median      | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders -<br>PT: Rash | Nodal-Status                                |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.1719                  |
|                                                           | <=3 positive nodes                          | 78/573 (13.6)     | NE (NE, NE) |          | 42/575 (7.3)    | NE (NE, NE) |          | 2.29 (1.58, 3.37)     | <.0001           |                         |
|                                                           | >=4 positive nodes                          | 37/234 (15.8)     | NE (NE, NE) |          | 11/233 (4.7)    | NE (NE, NE) |          | 4.01 (2.11, 8.25)     | <.0001           |                         |
|                                                           | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.3984                  |
|                                                           | 0 positive nodes                            | 25/184 (13.6)     | NE (NE, NE) |          | 15/187 (8.0)    | NE (NE, NE) |          | 2.36 (1.25, 4.60)     | 0.0074           |                         |
|                                                           | 1-3 positive nodes                          | 53/389 (13.6)     | NE (NE, NE) |          | 27/388 (7.0)    | NE (NE, NE) |          | 2.30 (1.46, 3.72)     | 0.0003           |                         |
|                                                           | >=4 positive nodes                          | 37/234 (15.8)     | NE (NE, NE) |          | 11/233 (4.7)    | NE (NE, NE) |          | 4.01 (2.11, 8.25)     | <.0001           |                         |
|                                                           | Prior Trastuzumab                           |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.2222                  |
|                                                           | sequential with chemotherapy                | 48/307 (15.6)     | NE (NE, NE) |          | 17/303 (5.6)    | NE (NE, NE) |          | 3.55 (2.08, 6.36)     | <.0001           |                         |
|                                                           | concurrent with chemotherapy                | 67/500 (13.4)     | NE (NE, NE) |          | 36/505 (7.1)    | NE (NE, NE) |          | 2.25 (1.51, 3.41)     | <.0001           |                         |
|                                                           | Age                                         |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.1680                  |
|                                                           | <65 years                                   | 105/721 (14.6)    | NE (NE, NE) |          | 51/716 (7.1)    | NE (NE, NE) |          | 2.46 (1.77, 3.46)     | <.0001           |                         |
|                                                           | >=65 years                                  | 10/ 86 (11.6)     | NE (NE, NE) |          | 2/ 92 (2.2)     | NE (NE, NE) |          | 8.41 (2.18, 55.14)    | 0.0012           |                         |
|                                                           | Region                                      |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.6284                  |
|                                                           | North America                               | 40/302 (13.2)     | NE (NE, NE) |          | 20/272 (7.4)    | NE (NE, NE) |          | 2.30 (1.36, 4.01)     | 0.0019           |                         |
|                                                           | Europe                                      | 46/381 (12.1)     | NE (NE, NE) |          | 18/399 (4.5)    | NE (NE, NE) |          | 3.20 (1.89, 5.66)     | <.0001           |                         |
|                                                           | Rest of the World                           | 29/124 (23.4)     | NE (NE, NE) |          | 15/137 (10.9)   | NE (NE, NE) |          | 2.57 (1.40, 4.93)     | 0.0021           |                         |
|                                                           | Menopausal Status                           |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.1109                  |
|                                                           | premenopausal                               | 62/421 (14.7)     | NE (NE, NE) |          | 34/414 (8.2)    | NE (NE, NE) |          | 2.09 (1.38, 3.20)     | 0.0004           |                         |
|                                                           | postmenopausal                              | 53/386 (13.7)     | NE (NE, NE) |          | 19/394 (4.8)    | NE (NE, NE) |          | 3.74 (2.25, 6.49)     | <.0001           |                         |
|                                                           | Stage                                       |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.3830                  |
|                                                           | I                                           | 11/ 93 (11.8)     | NE (NE, NE) |          | 8/100 (8.0)     | NE (NE, NE) |          | 2.06 (0.83, 5.37)     | 0.1142           |                         |
|                                                           | II                                          | 52/342 (15.2)     | NE (NE, NE) |          | 24/322 (7.5)    | NE (NE, NE) |          | 2.50 (1.56, 4.14)     | 0.0001           |                         |
|                                                           | III                                         | 38/238 (16.0)     | NE (NE, NE) |          | 11/232 (4.7)    | NE (NE, NE) |          | 4.05 (2.14, 8.33)     | <.0001           |                         |
|                                                           | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.3787                  |
|                                                           | yes                                         | 24/189 (12.7)     | NE (NE, NE) |          | 16/217 (7.4)    | NE (NE, NE) |          | 2.04 (1.09, 3.92)     | 0.0243           |                         |
|                                                           | no                                          | 91/618 (14.7)     | NE (NE, NE) |          | 37/591 (6.3)    | NE (NE, NE) |          | 2.90 (2.00, 4.31)     | <.0001           |                         |
|                                                           | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.4527                  |
|                                                           | <1 year                                     | 94/662 (14.2)     | NE (NE, NE) |          | 40/657 (6.1)    | NE (NE, NE) |          | 2.83 (1.97, 4.15)     | <.0001           |                         |
|                                                           | >=1 year                                    | 21/145 (14.5)     | NE (NE, NE) |          | 13/151 (8.6)    | NE (NE, NE) |          | 2.13 (1.07, 4.37)     | 0.0291           |                         |
|                                                           | Prior radiotherapy                          |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.9177                  |
|                                                           | yes                                         | 90/640 (14.1)     | NE (NE, NE) |          | 43/667 (6.4)    | NE (NE, NE) |          | 2.63 (1.84, 3.82)     | <.0001           |                         |
|                                                           | no                                          | 25/167 (15.0)     | NE (NE, NE) |          | 10/141 (7.1)    | NE (NE, NE) |          | 2.76 (1.36, 6.05)     | 0.0048           |                         |
|                                                           | T-stage                                     |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.7259                  |
|                                                           | T1                                          | 33/261 (12.6)     | NE (NE, NE) |          | 16/268 (6.0)    | NE (NE, NE) |          | 2.72 (1.51, 5.07)     | 0.0007           |                         |
|                                                           | T2                                          | 54/332 (16.3)     | NE (NE, NE) |          | 23/306 (7.5)    | NE (NE, NE) |          | 2.61 (1.62, 4.33)     | <.0001           |                         |
|                                                           | T3 and above                                | 13/ 75 (17.3)     | NE (NE, NE) |          | 4/ 73 (5.5)     | NE (NE, NE) |          | 3.56 (1.26, 12.67)    | 0.0177           |                         |
|                                                           | Prior anti-cancer therapy                   |                   |             |          |                 |             |          |                       |                  | 0.6811                  |
|                                                           | Anthracycline only                          | 7/ 82 ( 8.5)      | NE (NE, NE) |          | 1/ 78 (1.3)     | NE (NE, NE) |          | 8.94 (1.57, 167.76)   | 0.0139           |                         |
|                                                           | Anthracycline + Taxane                      | 78/529 (14.7)     | NE (NE, NE) |          | 35/537 (6.5)    | NE (NE, NE) |          | 2.69 (1.82, 4.06)     | <.0001           |                         |
|                                                           | Taxane only                                 | 30/195 (15.4)     | NE (NE, NE) |          | 17/191 (8.9)    | NE (NE, NE) |          | 2.20 (1.22, 4.08)     | 0.0080           |                         |
|                                                           | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 (0.0)        | NE (NE, NE) |          | 0/ 2 (0.0)      | NE (NE, NE) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                           | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                    |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders -<br>PT: Skin fissures | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5996                  |
|                                                                    | <=3 positive nodes                          | 12/573 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/575 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 15.17 ( 2.98,276.53)  | 0.0005           |                         |
|                                                                    | >=4 positive nodes                          | 6/234 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.05 ( 1.20,133.26)   | 0.0349           |                         |
|                                                                    | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9996                  |
|                                                                    | 0 positive nodes                            | 6/184 ( 3.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/187 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | 1-3 positive nodes                          | 6/389 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.02 ( 1.20,132.83)   | 0.0357           |                         |
|                                                                    | >=4 positive nodes                          | 6/234 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.05 ( 1.20,133.26)   | 0.0349           |                         |
|                                                                    | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9867                  |
|                                                                    | sequential with chemotherapy                | 4/307 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/303 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.43 ( 0.47, 17.59)   | 0.2903           |                         |
|                                                                    | concurrent with chemotherapy                | 14/500 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/505 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9915                  |
|                                                                    | <65 years                                   | 16/721 ( 2.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/716 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.60 ( 2.73, 60.72)   | 0.0002           |                         |
|                                                                    | >=65 years                                  | 2/ 86 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                                    | North America                               | 5/302 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/272 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Europe                                      | 7/381 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/399 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.59 ( 1.11, 30.80)   | 0.0371           |                         |
|                                                                    | Rest of the World                           | 6/124 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9880                  |
|                                                                    | premenopausal                               | 9/421 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/414 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | postmenopausal                              | 9/386 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/394 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.93 ( 1.52, 38.98)   | 0.0098           |                         |
|                                                                    | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9937                  |
|                                                                    | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | II                                          | 5/342 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.77 ( 0.93,110.64)   | 0.0710           |                         |
|                                                                    | III                                         | 6/238 ( 2.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.20 ( 1.23,136.09)   | 0.0325           |                         |
|                                                                    | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9912                  |
|                                                                    | yes                                         | 5/189 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/217 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | no                                          | 13/618 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/591 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.82 ( 2.16, 50.06)   | 0.0014           |                         |
|                                                                    | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9903                  |
|                                                                    | <1 year                                     | 11/662 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/657 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.81 ( 1.83, 44.03)   | 0.0038           |                         |
|                                                                    | >=1 year                                    | 7/145 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9902                  |
|                                                                    | yes                                         | 16/640 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/667 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.21 ( 2.90, 64.62)  | 0.0001           |                         |
|                                                                    | no                                          | 2/167 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                                    | T1                                          | 7/261 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/268 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | T2                                          | 5/332 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/306 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.78 ( 0.60, 19.44)   | 0.2022           |                         |
|                                                                    | T3 and above                                | 1/ 75 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                                    | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Anthracycline + Taxane                      | 13/529 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/537 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.92 ( 2.19, 50.69)   | 0.0012           |                         |
|                                                                    | Taxane only                                 | 4/195 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                    | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                         |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Vascular disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                         | <=3 positive nodes                          | 44/573 ( 7.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 80/575 ( 13.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.65 ( 0.45, 0.94)    | 0.0232           | 0.6860                  |
|                         | >=4 positive nodes                          | 18/234 ( 7.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 34/233 ( 14.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.57 ( 0.32, 1.00)    | 0.0530           |                         |
|                         | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8571                  |
|                         | 0 positive nodes                            | 10/184 ( 5.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 18/187 ( 9.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.74 ( 0.33, 1.58)    | 0.4405           |                         |
|                         | 1-3 positive nodes                          | 34/389 ( 8.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 62/388 ( 16.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.62 ( 0.40, 0.94)    | 0.0238           |                         |
|                         | >=4 positive nodes                          | 18/234 ( 7.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 34/233 ( 14.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.57 ( 0.32, 1.00)    | 0.0530           |                         |
|                         | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0500                  |
|                         | sequential with chemotherapy                | 24/307 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 29/303 ( 9.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.98 ( 0.56, 1.68)    | 0.9299           |                         |
|                         | concurrent with chemotherapy                | 38/500 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 85/505 ( 16.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.51 ( 0.35, 0.74)    | 0.0005           |                         |
|                         | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0375                  |
|                         | <65 years                                   | 52/721 ( 7.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 104/716 ( 14.5) | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.40, 0.78)    | 0.0006           |                         |
|                         | >=65 years                                  | 10/ 86 ( 11.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 10/ 92 ( 10.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.61 ( 0.65, 3.96)    | 0.2886           |                         |
|                         | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0415                  |
|                         | North America                               | 15/302 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 44/272 ( 16.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.36 ( 0.19, 0.63)    | 0.0004           |                         |
|                         | Europe                                      | 36/381 ( 9.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 58/399 ( 14.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.75 ( 0.49, 1.13)    | 0.1723           |                         |
|                         | Rest of the World                           | 11/124 ( 8.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/137 ( 8.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.14 ( 0.49, 2.60)    | 0.7553           |                         |
|                         | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4946                  |
|                         | premenopausal                               | 33/421 ( 7.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 63/414 ( 15.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.57 ( 0.37, 0.86)    | 0.0078           |                         |
|                         | postmenopausal                              | 29/386 ( 7.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 51/394 ( 12.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.71 ( 0.45, 1.12)    | 0.1431           |                         |
|                         | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6832                  |
|                         | I                                           | 4/ 93 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 10/100 ( 10.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.15, 1.69)    | 0.3273           |                         |
|                         | II                                          | 28/342 ( 8.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 48/322 ( 14.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.41, 1.04)    | 0.0779           |                         |
|                         | III                                         | 24/238 ( 10.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/232 ( 13.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.50, 1.46)    | 0.5826           |                         |
|                         | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4410                  |
|                         | yes                                         | 11/189 ( 5.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 29/217 ( 13.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.47 ( 0.23, 0.92)    | 0.0316           |                         |
|                         | no                                          | 51/618 ( 8.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 85/591 ( 14.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.48, 0.95)    | 0.0268           |                         |
|                         | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3688                  |
|                         | <1 year                                     | 50/662 ( 7.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 97/657 ( 14.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.42, 0.83)    | 0.0022           |                         |
|                         | >=1 year                                    | 12/145 ( 8.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/151 ( 11.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.89 ( 0.41, 1.86)    | 0.7584           |                         |
|                         | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5441                  |
|                         | yes                                         | 56/640 ( 8.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 101/667 ( 15.1) | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.47, 0.91)    | 0.0115           |                         |
|                         | no                                          | 6/167 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 13/141 ( 9.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.50 ( 0.17, 1.26)    | 0.1486           |                         |
|                         | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8451                  |
|                         | T1                                          | 22/261 ( 8.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 36/268 ( 13.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.77 ( 0.45, 1.31)    | 0.3432           |                         |
|                         | T2                                          | 25/332 ( 7.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 40/306 ( 13.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.67 ( 0.40, 1.10)    | 0.1160           |                         |
|                         | T3 and above                                | 9/ 75 ( 12.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/ 73 ( 16.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.88 ( 0.36, 2.08)    | 0.7698           |                         |
|                         | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4572                  |
|                         | Anthracycline only                          | 8/ 82 ( 9.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/ 78 ( 11.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.08 ( 0.40, 2.83)    | 0.8788           |                         |
|                         | Anthracycline + Taxane                      | 42/529 ( 7.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 72/537 ( 13.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.67 ( 0.45, 0.97)    | 0.0376           |                         |
|                         | Taxane only                                 | 12/195 ( 6.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 32/191 ( 16.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.22, 0.83)    | 0.0126           |                         |
|                         | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 2 ( 50.0)    | NE ( 1.0, NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                         |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Vascular disorders - PT: Hot flush | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                         | <=3 positive nodes                          | 16/573 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 45/575 ( 7.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.43 ( 0.24, 0.75)    | 0.0029           | 0.4740                  |
|                                         | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 19/233 ( 8.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.28 ( 0.09, 0.71)    | 0.0074           |                         |
|                                         | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5656                  |
|                                         | 0 positive nodes                            | 5/184 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/187 ( 5.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.62 ( 0.19, 1.71)    | 0.3704           |                         |
|                                         | 1-3 positive nodes                          | 11/389 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 34/388 ( 8.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.37 ( 0.18, 0.71)    | 0.0030           |                         |
|                                         | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 19/233 ( 8.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.28 ( 0.09, 0.71)    | 0.0074           |                         |
|                                         | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5596                  |
|                                         | sequential with chemotherapy                | 3/307 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 13/303 ( 4.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.27 ( 0.06, 0.83)    | 0.0268           |                         |
|                                         | concurrent with chemotherapy                | 18/500 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 51/505 ( 10.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.41 ( 0.23, 0.69)    | 0.0008           |                         |
|                                         | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4136                  |
|                                         | <65 years                                   | 19/721 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 60/716 ( 8.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.36 ( 0.21, 0.59)    | <.0001           |                         |
|                                         | >=65 years                                  | 2/ 86 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 92 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.72 ( 0.10, 3.75)    | 0.7036           |                         |
|                                         | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4840                  |
|                                         | North America                               | 8/302 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 31/272 ( 11.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.27 ( 0.12, 0.56)    | 0.0004           |                         |
|                                         | Europe                                      | 9/381 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 25/399 ( 6.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.19, 0.91)    | 0.0312           |                         |
|                                         | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/137 ( 5.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.62 ( 0.16, 1.96)    | 0.4265           |                         |
|                                         | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7979                  |
|                                         | premenopausal                               | 15/421 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 42/414 ( 10.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.39 ( 0.21, 0.70)    | 0.0014           |                         |
|                                         | postmenopausal                              | 6/386 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 22/394 ( 5.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.33 ( 0.12, 0.78)    | 0.0125           |                         |
|                                         | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9165                  |
|                                         | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/100 ( 7.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.45 ( 0.07, 1.85)    | 0.3010           |                         |
|                                         | II                                          | 11/342 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 24/322 ( 7.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.51 ( 0.24, 1.02)    | 0.0622           |                         |
|                                         | III                                         | 7/238 ( 2.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 18/232 ( 7.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.17, 1.00)    | 0.0554           |                         |
|                                         | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4354                  |
|                                         | yes                                         | 3/189 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 16/217 ( 7.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.24 ( 0.06, 0.72)    | 0.0134           |                         |
|                                         | no                                          | 18/618 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 48/591 ( 8.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.43 ( 0.24, 0.72)    | 0.0015           |                         |
|                                         | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3982                  |
|                                         | <1 year                                     | 17/662 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 56/657 ( 8.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.35 ( 0.20, 0.59)    | <.0001           |                         |
|                                         | >=1 year                                    | 4/145 ( 2.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/151 ( 5.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.65 ( 0.17, 2.06)    | 0.4749           |                         |
|                                         | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4509                  |
|                                         | yes                                         | 17/640 ( 2.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 57/667 ( 8.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.36 ( 0.20, 0.60)    | 0.0001           |                         |
|                                         | no                                          | 4/167 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/141 ( 5.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.16, 2.01)    | 0.4205           |                         |
|                                         | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9119                  |
|                                         | T1                                          | 9/261 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 21/268 ( 7.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.55 ( 0.24, 1.17)    | 0.1329           |                         |
|                                         | T2                                          | 8/332 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 19/306 ( 6.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.46 ( 0.19, 1.01)    | 0.0566           |                         |
|                                         | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/ 73 ( 12.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.40 ( 0.09, 1.33)    | 0.1503           |                         |
|                                         | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                         | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 78 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                         | Anthracycline + Taxane                      | 14/529 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 39/537 ( 7.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.22, 0.75)    | 0.0036           |                         |
|                                         | Taxane only                                 | 7/195 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 20/191 ( 10.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.16, 0.95)    | 0.0406           |                         |
|                                         | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 2 ( 50.0)    | NE ( 1.0, NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 10% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                  | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                           |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Vascular disorders - PT: Lymphoedema | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                           | <=3 positive nodes                          | 4/573 ( 0.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 17/575 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.30 ( 0.09, 0.82)    | 0.0226           | 0.2670                  |
|                                           | >=4 positive nodes                          | 3/234 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/233 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.17, 3.91)    | 0.8447           |                         |
|                                           | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6270                  |
|                                           | 0 positive nodes                            | 0/184 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/187 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                           | 1-3 positive nodes                          | 4/389 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 14/388 ( 3.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.34 ( 0.10, 0.95)    | 0.0465           |                         |
|                                           | >=4 positive nodes                          | 3/234 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/233 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.17, 3.91)    | 0.8447           |                         |
|                                           | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0323                  |
|                                           | sequential with chemotherapy                | 5/307 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/303 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.28 ( 0.35, 4.61)    | 0.6977           |                         |
|                                           | concurrent with chemotherapy                | 2/500 ( 0.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 16/505 ( 3.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.15 ( 0.02, 0.54)    | 0.0039           |                         |
|                                           | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9865                  |
|                                           | <65 years                                   | 6/721 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 21/716 ( 2.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.34 ( 0.13, 0.80)    | 0.0152           |                         |
|                                           | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                           | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4249                  |
|                                           | North America                               | 2/302 ( 0.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/272 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.06, 1.81)    | 0.2674           |                         |
|                                           | Europe                                      | 2/381 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/399 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.24 ( 0.04, 0.88)    | 0.0409           |                         |
|                                           | Rest of the World                           | 3/124 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/137 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.92 ( 0.18, 4.17)    | 0.9118           |                         |
|                                           | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0640                  |
|                                           | premenopausal                               | 2/421 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 14/414 ( 3.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.16 ( 0.03, 0.59)    | 0.0064           |                         |
|                                           | postmenopausal                              | 5/386 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/394 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.97 ( 0.29, 3.06)    | 0.9633           |                         |
|                                           | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9531                  |
|                                           | I                                           | 0/ 93 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                           | II                                          | 4/342 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/322 ( 3.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.12, 1.23)    | 0.1261           |                         |
|                                           | III                                         | 1/238 ( 0.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/232 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.29 ( 0.01, 1.98)    | 0.2427           |                         |
|                                           | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8674                  |
|                                           | yes                                         | 2/189 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/217 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.45 ( 0.07, 1.98)    | 0.3217           |                         |
|                                           | no                                          | 5/618 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 15/591 ( 2.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.40 ( 0.13, 1.02)    | 0.0635           |                         |
|                                           | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9862                  |
|                                           | <1 year                                     | 7/662 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 18/657 ( 2.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.48 ( 0.19, 1.10)    | 0.0905           |                         |
|                                           | >=1 year                                    | 0/145 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/151 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                           | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9854                  |
|                                           | yes                                         | 7/640 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 18/667 ( 2.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.50 ( 0.19, 1.14)    | 0.1082           |                         |
|                                           | no                                          | 0/167 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                           | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9874                  |
|                                           | T1                                          | 2/261 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/268 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.06, 1.81)    | 0.2693           |                         |
|                                           | T2                                          | 3/332 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/306 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.37 ( 0.08, 1.26)    | 0.1262           |                         |
|                                           | T3 and above                                | 0/ 75 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                           | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                           | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                           | Anthracycline + Taxane                      | 6/529 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 16/537 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.45 ( 0.16, 1.10)    | 0.0887           |                         |
|                                           | Taxane only                                 | 0/195 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/191 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                           | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Serious Adverse Events by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                        | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                 |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9902                  |
|                                 | <=3 positive nodes                          | 14/573 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/575 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.08 ( 1.46, 14.41)   | 0.0074           |                         |
|                                 | >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                 | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3438                  |
|                                 | 0 positive nodes                            | 4/184 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/187 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.60 ( 0.35, 8.17)    | 0.5368           |                         |
|                                 | 1-3 positive nodes                          | 10/389 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.39 ( 2.18,209.15)  | 0.0034           |                         |
|                                 | >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                 | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6056                  |
|                                 | sequential with chemotherapy                | 7/307 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.61 ( 1.53,161.13)   | 0.0156           |                         |
|                                 | concurrent with chemotherapy                | 11/500 ( 2.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/505 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.07 ( 1.27, 18.03)   | 0.0196           |                         |
|                                 | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9882                  |
|                                 | <65 years                                   | 14/721 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/716 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.96 ( 1.42, 13.98)   | 0.0089           |                         |
|                                 | >=65 years                                  | 4/ 86 ( 4.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                 | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7207                  |
|                                 | North America                               | 6/302 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/272 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.06 ( 1.03,114.79)   | 0.0577           |                         |
|                                 | Europe                                      | 7/381 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.59 ( 1.52,160.83)   | 0.0157           |                         |
|                                 | Rest of the World                           | 5/124 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/137 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.00 ( 0.65, 20.91)   | 0.1683           |                         |
|                                 | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9867                  |
|                                 | premenopausal                               | 8/421 ( 1.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/414 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                 | postmenopausal                              | 10/386 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/394 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.06 ( 1.02, 11.19)   | 0.0475           |                         |
|                                 | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9457                  |
|                                 | I                                           | 0/ 93 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                 | II                                          | 9/342 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/322 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.75 ( 1.22, 31.21)   | 0.0281           |                         |
|                                 | III                                         | 7/238 ( 2.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.04 ( 1.43,150.46)   | 0.0204           |                         |
|                                 | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8004                  |
|                                 | yes                                         | 5/189 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/217 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.74 ( 1.08,129.32)   | 0.0442           |                         |
|                                 | no                                          | 13/618 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/591 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.71 ( 1.51, 20.57)   | 0.0078           |                         |
|                                 | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9459                  |
|                                 | <1 year                                     | 14/662 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/657 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.40 ( 1.76, 23.43)   | 0.0030           |                         |
|                                 | >=1 year                                    | 4/145 ( 2.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/151 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.48 ( 0.66, 87.75)   | 0.1415           |                         |
|                                 | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0292                  |
|                                 | yes                                         | 15/640 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/667 ( 0.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 17.80 ( 3.60,321.99)  | 0.0001           |                         |
|                                 | no                                          | 3/167 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/141 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.00 ( 0.18, 5.44)    | 0.9986           |                         |
|                                 | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7722                  |
|                                 | T1                                          | 6/261 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.79 ( 1.16,128.51)   | 0.0401           |                         |
|                                 | T2                                          | 7/332 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/306 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.70 ( 0.89, 24.84)   | 0.0807           |                         |
|                                 | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.56 ( 0.24, 55.36)   | 0.4279           |                         |
|                                 | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5010                  |
|                                 | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                 | Anthracycline + Taxane                      | 12/529 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/537 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.74 ( 2.70,250.35)  | 0.0010           |                         |
|                                 | Taxane only                                 | 5/195 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/191 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.93 ( 0.47, 9.43)    | 0.3621           |                         |
|                                 | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade  $\geq 3$ ) by SOC and PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or both incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

| SOC / PT                        | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                  |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|------------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                 |                                             | n/ N (%)          | Median           | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders | Nodal-Status                                |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4363                  |
|                                 | <=3 positive nodes                          | 241/573 ( 42.1)   | NE ( NE , NE )   |          | 19/575 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 17.48 ( 11.26, 28.86) | <.0001           |                         |
|                                 | >=4 positive nodes                          | 99/234 ( 42.3)    | NE ( 8.0, NE )   |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 26.66 ( 12.04, 75.60) | <.0001           |                         |
|                                 | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6915                  |
|                                 | 0 positive nodes                            | 83/184 ( 45.1)    | NE ( 3.5, NE )   |          | 8/187 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 15.76 ( 8.09, 35.47)  | <.0001           |                         |
|                                 | 1-3 positive nodes                          | 158/389 ( 40.6)   | NE ( NE , NE )   |          | 11/388 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 18.95 ( 10.79, 37.13) | <.0001           |                         |
|                                 | >=4 positive nodes                          | 99/234 ( 42.3)    | NE ( 8.0, NE )   |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 26.66 ( 12.04, 75.60) | <.0001           |                         |
|                                 | Prior Trastuzumab                           |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9919                  |
|                                 | sequential with chemotherapy                | 129/307 ( 42.0)   | NE (10.4, NE )   |          | 9/303 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 19.34 ( 10.42, 41.02) | <.0001           |                         |
|                                 | concurrent with chemotherapy                | 211/500 ( 42.2)   | NE ( NE , NE )   |          | 15/505 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 19.45 ( 11.93, 34.33) | <.0001           |                         |
|                                 | Age                                         |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9753                  |
|                                 | <65 years                                   | 303/721 ( 42.0)   | NE ( NE , NE )   |          | 21/716 ( 2.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 19.48 ( 12.84, 31.29) | <.0001           |                         |
|                                 | >=65 years                                  | 37/ 86 ( 43.0)    | NE ( 1.6, NE )   |          | 3/ 92 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 19.20 ( 6.90, 79.84)  | <.0001           |                         |
|                                 | Region                                      |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4309                  |
|                                 | North America                               | 138/302 ( 45.7)   | NE ( 5.3, NE )   |          | 7/272 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 25.24 ( 12.73, 59.67) | <.0001           |                         |
|                                 | Europe                                      | 145/381 ( 38.1)   | NE ( NE , NE )   |          | 10/399 ( 2.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 20.12 ( 11.17, 40.88) | <.0001           |                         |
|                                 | Rest of the World                           | 57/124 ( 46.0)    | NE ( 5.2, NE )   |          | 7/137 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.38 ( 6.04, 29.84)  | <.0001           |                         |
|                                 | Menopausal Status                           |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2626                  |
|                                 | premenopausal                               | 175/421 ( 41.6)   | NE ( NE , NE )   |          | 9/414 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 25.63 ( 13.91, 54.07) | <.0001           |                         |
|                                 | postmenopausal                              | 165/386 ( 42.7)   | NE ( 8.9, NE )   |          | 15/394 ( 3.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 15.76 ( 9.61, 27.95)  | <.0001           |                         |
|                                 | Stage                                       |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8456                  |
|                                 | I                                           | 43/ 93 ( 46.2)    | NE ( 2.1, NE )   |          | 4/100 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 17.13 ( 6.90, 57.10)  | <.0001           |                         |
|                                 | II                                          | 142/342 ( 41.5)   | NE ( NE , NE )   |          | 11/322 ( 3.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 16.25 ( 9.23, 31.91)  | <.0001           |                         |
|                                 | III                                         | 101/238 ( 42.4)   | NE ( 7.5, NE )   |          | 6/232 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 22.68 ( 10.85, 58.17) | <.0001           |                         |
|                                 | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5275                  |
|                                 | yes                                         | 71/189 ( 37.6)    | NE ( NE , NE )   |          | 7/217 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 15.60 ( 7.69, 37.37)  | <.0001           |                         |
|                                 | no                                          | 269/618 ( 43.5)   | NE ( NE , NE )   |          | 17/591 ( 2.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 20.83 ( 13.17, 35.38) | <.0001           |                         |
|                                 | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0072                  |
|                                 | <1 year                                     | 280/662 ( 42.3)   | NE ( NE , NE )   |          | 14/657 ( 2.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 27.10 ( 16.47, 48.66) | <.0001           |                         |
|                                 | >=1 year                                    | 60/145 ( 41.4)    | NE ( 6.8, NE )   |          | 10/151 ( 6.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 8.60 ( 4.60, 17.91)   | <.0001           |                         |
|                                 | Prior radiotherapy                          |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6450                  |
|                                 | yes                                         | 262/640 ( 40.9)   | NE ( NE , NE )   |          | 20/667 ( 3.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 18.53 ( 12.08, 30.18) | <.0001           |                         |
|                                 | no                                          | 78/167 ( 46.7)    | NE ( 4.5, NE )   |          | 4/141 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 23.26 ( 9.66, 76.33)  | <.0001           |                         |
|                                 | T-stage                                     |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3761                  |
|                                 | T1                                          | 113/261 ( 43.3)   | NE ( 7.4, NE )   |          | 10/268 ( 3.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 15.87 ( 8.74, 32.41)  | <.0001           |                         |
|                                 | T2                                          | 139/332 ( 41.9)   | NE (10.4, NE )   |          | 7/306 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 24.93 ( 12.58, 58.90) | <.0001           |                         |
|                                 | T3 and above                                | 30/ 75 ( 40.0)    | NE ( 4.5, NE )   |          | 4/ 73 ( 5.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.11 ( 3.97, 34.15)  | <.0001           |                         |
|                                 | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5070                  |
|                                 | Anthracycline only                          | 39/ 82 ( 47.6)    | 10.4 ( 2.3, NE ) |          | 3/ 78 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 18.73 ( 6.76, 77.72)  | <.0001           |                         |
|                                 | Anthracycline + Taxane                      | 211/529 ( 39.9)   | NE ( NE , NE )   |          | 11/537 ( 2.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 25.61 ( 14.67, 49.96) | <.0001           |                         |
|                                 | Taxane only                                 | 90/195 ( 46.2)    | NE ( 4.5, NE )   |          | 10/191 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 12.97 ( 7.08, 26.66)  | <.0001           |                         |
|                                 | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE )   |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                             | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                      |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9925                  |
|                                                      | <=3 positive nodes                          | 11/573 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/575 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.70 ( 2.27,213.87)  | 0.0028           |                         |
|                                                      | >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                      | 0 positive nodes                            | 7/184 ( 3.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/187 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | 1-3 positive nodes                          | 4/389 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.26 ( 0.63, 83.35)   | 0.1587           |                         |
|                                                      | >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9913                  |
|                                                      | sequential with chemotherapy                | 6/307 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/303 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | concurrent with chemotherapy                | 9/500 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/505 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.53 ( 1.79,175.74)   | 0.0089           |                         |
|                                                      | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9903                  |
|                                                      | <65 years                                   | 14/721 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/716 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 92 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.60 ( 0.06, 41.97)   | 0.7425           |                         |
|                                                      | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                      | North America                               | 9/302 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/272 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.06 ( 1.70,167.20)   | 0.0114           |                         |
|                                                      | Europe                                      | 5/381 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/399 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Rest of the World                           | 1/124 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9900                  |
|                                                      | premenopausal                               | 7/421 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/414 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | postmenopausal                              | 8/386 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/394 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.09 ( 1.66,168.80)   | 0.0118           |                         |
|                                                      | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                      | I                                           | 3/ 93 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | II                                          | 7/342 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.10 ( 1.26,132.79)   | 0.0327           |                         |
|                                                      | III                                         | 4/238 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/232 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9928                  |
|                                                      | yes                                         | 3/189 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/217 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | no                                          | 12/618 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/591 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.08 ( 2.38,220.00)  | 0.0022           |                         |
|                                                      | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9909                  |
|                                                      | <1 year                                     | 11/662 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/657 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.70 ( 2.27,213.84)  | 0.0028           |                         |
|                                                      | >=1 year                                    | 4/145 ( 2.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9910                  |
|                                                      | yes                                         | 11/640 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/667 ( 0.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.25 ( 2.38,224.00)  | 0.0021           |                         |
|                                                      | no                                          | 4/167 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                      | T1                                          | 7/261 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/268 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | T2                                          | 6/332 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.92 ( 1.01,111.90)   | 0.0615           |                         |
|                                                      | T3 and above                                | 0/ 75 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                      | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Anthracycline + Taxane                      | 9/529 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/537 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Taxane only                                 | 5/195 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/191 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.46 ( 0.88,104.87)   | 0.0824           |                         |
|                                                      | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                        | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                  |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|------------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                 |                                             | n/ N (%)          | Median           | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea | Nodal-Status                                |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8594                  |
|                                                 | <=3 positive nodes                          | 225/573 ( 39.3)   | NE ( NE , NE )   |          | 9/575 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 33.57 ( 18.31, 70.63) | <.0001           |                         |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 93/234 ( 39.7)    | NE ( NE , NE )   |          | 4/233 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 30.91 ( 12.92,101.11) | <.0001           |                         |
|                                                 | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6646                  |
|                                                 | 0 positive nodes                            | 77/184 ( 41.8)    | NE ( 5.0, NE )   |          | 2/187 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 55.40 ( 17.42,337.26) | <.0001           |                         |
|                                                 | 1-3 positive nodes                          | 148/389 ( 38.0)   | NE ( NE , NE )   |          | 7/388 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 27.44 ( 13.87, 64.76) | <.0001           |                         |
|                                                 | >=4 positive nodes                          | 93/234 ( 39.7)    | NE ( NE , NE )   |          | 4/233 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 30.91 ( 12.92,101.11) | <.0001           |                         |
|                                                 | Prior Trastuzumab                           |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9880                  |
|                                                 | sequential with chemotherapy                | 124/307 ( 40.4)   | NE ( NE , NE )   |          | 5/303 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 33.04 ( 15.01, 93.40) | <.0001           |                         |
|                                                 | concurrent with chemotherapy                | 194/500 ( 38.8)   | NE ( NE , NE )   |          | 8/505 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 32.68 ( 17.23, 72.35) | <.0001           |                         |
|                                                 | Age                                         |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8323                  |
|                                                 | <65 years                                   | 282/721 ( 39.1)   | NE ( NE , NE )   |          | 11/716 ( 1.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 33.97 ( 19.55, 66.05) | <.0001           |                         |
|                                                 | >=65 years                                  | 36/ 86 ( 41.9)    | NE ( 1.6, NE )   |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 26.68 ( 8.12,164.65)  | <.0001           |                         |
|                                                 | Region                                      |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5307                  |
|                                                 | North America                               | 131/302 ( 43.4)   | NE ( 7.4, NE )   |          | 3/272 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 54.25 ( 20.53,220.29) | <.0001           |                         |
|                                                 | Europe                                      | 136/381 ( 35.7)   | NE ( NE , NE )   |          | 7/399 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 26.69 ( 13.46, 63.06) | <.0001           |                         |
|                                                 | Rest of the World                           | 51/124 ( 41.1)    | NE ( 6.8, NE )   |          | 3/137 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 24.97 ( 9.18,102.75)  | <.0001           |                         |
|                                                 | Menopausal Status                           |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8342                  |
|                                                 | premenopausal                               | 163/421 ( 38.7)   | NE ( NE , NE )   |          | 6/414 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 35.36 ( 17.11, 90.00) | <.0001           |                         |
|                                                 | postmenopausal                              | 155/386 ( 40.2)   | NE ( NE , NE )   |          | 7/394 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 30.72 ( 15.54, 72.47) | <.0001           |                         |
|                                                 | Stage                                       |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8079                  |
|                                                 | I                                           | 40/ 93 ( 43.0)    | NE ( 3.5, NE )   |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 60.94 ( 13.22,1082.1) | <.0001           |                         |
|                                                 | II                                          | 135/342 ( 39.5)   | NE ( NE , NE )   |          | 5/322 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 33.42 ( 15.21, 94.36) | <.0001           |                         |
|                                                 | III                                         | 93/238 ( 39.1)    | NE ( NE , NE )   |          | 4/232 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 30.68 ( 12.82,100.37) | <.0001           |                         |
|                                                 | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2026                  |
|                                                 | yes                                         | 65/189 ( 34.4)    | NE ( NE , NE )   |          | 5/217 ( 2.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 19.44 ( 8.64, 55.61)  | <.0001           |                         |
|                                                 | no                                          | 253/618 ( 40.9)   | NE ( NE , NE )   |          | 8/591 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 40.88 ( 21.65, 90.27) | <.0001           |                         |
|                                                 | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0198                  |
|                                                 | <1 year                                     | 261/662 ( 39.4)   | NE ( NE , NE )   |          | 7/657 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 49.55 ( 25.29,116.28) | <.0001           |                         |
|                                                 | >=1 year                                    | 57/145 ( 39.3)    | NE ( 7.4, NE )   |          | 6/151 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.27 ( 6.20, 34.49)  | <.0001           |                         |
|                                                 | Prior radiotherapy                          |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3042                  |
|                                                 | yes                                         | 247/640 ( 38.6)   | NE ( NE , NE )   |          | 12/667 ( 1.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 28.65 ( 16.79, 54.12) | <.0001           |                         |
|                                                 | no                                          | 71/167 ( 42.5)    | NE ( 7.1, NE )   |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 81.51 ( 18.05,1438.6) | <.0001           |                         |
|                                                 | T-stage                                     |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8984                  |
|                                                 | T1                                          | 105/261 ( 40.2)   | NE ( NE , NE )   |          | 5/268 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 28.90 ( 13.07, 81.87) | <.0001           |                         |
|                                                 | T2                                          | 131/332 ( 39.5)   | NE ( NE , NE )   |          | 4/306 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 40.28 ( 16.98,131.18) | <.0001           |                         |
|                                                 | T3 and above                                | 28/ 75 ( 37.3)    | NE ( 7.5, NE )   |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 36.52 ( 7.78,651.59)  | <.0001           |                         |
|                                                 | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                  |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8454                  |
|                                                 | Anthracycline only                          | 38/ 82 ( 46.3)    | 10.4 ( 2.3, NE ) |          | 2/ 78 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 27.12 ( 8.27,167.03)  | <.0001           |                         |
|                                                 | Anthracycline + Taxane                      | 198/529 ( 37.4)   | NE ( NE , NE )   |          | 9/537 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 29.04 ( 15.81, 61.17) | <.0001           |                         |
|                                                 | Taxane only                                 | 82/195 ( 42.1)    | NE ( 7.4, NE )   |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 55.91 ( 17.62,340.04) | <.0001           |                         |
|                                                 | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE )   |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRc-Status: positive

Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade  $\geq 3$ ) by SOC and PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or both incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

| SOC / PT                                     | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                              |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                                              | <=3 positive nodes                          | 8/573 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/575 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.44 ( 1.11, 29.47)   | 0.0395           | 0.9919                  |
|                                              | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                              | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8213                  |
|                                              | 0 positive nodes                            | 2/184 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.72 ( 0.26, 59.12)   | 0.3979           |                         |
|                                              | 1-3 positive nodes                          | 6/389 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.27 ( 1.07,118.48)   | 0.0517           |                         |
|                                              | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/233 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                              | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7546                  |
|                                              | sequential with chemotherapy                | 5/307 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/303 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.69 ( 0.91,109.17)   | 0.0734           |                         |
|                                              | concurrent with chemotherapy                | 8/500 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/505 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.41 ( 1.54,156.15)   | 0.0161           |                         |
|                                              | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9925                  |
|                                              | <65 years                                   | 12/721 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/716 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.41 ( 1.75, 41.23)   | 0.0052           |                         |
|                                              | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                              | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6101                  |
|                                              | North America                               | 6/302 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/272 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                              | Europe                                      | 6/381 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.02 ( 1.20,132.71)   | 0.0358           |                         |
|                                              | Rest of the World                           | 1/124 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.11 ( 0.04, 28.03)   | 0.9415           |                         |
|                                              | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6271                  |
|                                              | premenopausal                               | 9/421 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/414 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.09 ( 1.71,167.55)   | 0.0109           |                         |
|                                              | postmenopausal                              | 4/386 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/394 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.08 ( 0.75, 99.56)   | 0.1072           |                         |
|                                              | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9946                  |
|                                              | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                              | II                                          | 6/342 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.02 ( 1.03,113.86)   | 0.0588           |                         |
|                                              | III                                         | 5/238 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.34 ( 0.86,102.41)   | 0.0869           |                         |
|                                              | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1871                  |
|                                              | yes                                         | 1/189 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/217 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.33 ( 0.05, 33.83)   | 0.8391           |                         |
|                                              | no                                          | 12/618 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/591 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.27 ( 2.41,223.56)  | 0.0020           |                         |
|                                              | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9907                  |
|                                              | <1 year                                     | 9/662 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/657 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.83 ( 1.24, 31.70)   | 0.0261           |                         |
|                                              | >=1 year                                    | 4/145 ( 2.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                              | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2394                  |
|                                              | yes                                         | 11/640 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/667 ( 0.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.90 ( 2.31,217.41)  | 0.0025           |                         |
|                                              | no                                          | 2/167 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.22 ( 0.21, 47.95)   | 0.5060           |                         |
|                                              | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                              | T1                                          | 7/261 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.86 ( 1.39,147.08)   | 0.0224           |                         |
|                                              | T2                                          | 6/332 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/306 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                              | T3 and above                                | 0/ 75 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                              | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9880                  |
|                                              | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                              | Anthracycline + Taxane                      | 7/529 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/537 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.55 ( 1.34,141.19)   | 0.0260           |                         |
|                                              | Taxane only                                 | 4/195 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/191 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.33 ( 0.64, 84.82)   | 0.1542           |                         |
|                                              | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

| SOC / PT                                       | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9112                  |
|                                                | <=3 positive nodes                          | 20/573 ( 3.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/575 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.66 ( 2.14, 19.49)   | 0.0004           |                         |
|                                                | >=4 positive nodes                          | 6/234 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.20 ( 1.06,117.08)   | 0.0533           |                         |
|                                                | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3125                  |
|                                                | 0 positive nodes                            | 6/184 ( 3.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/187 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.67 ( 0.70, 12.73)   | 0.1528           |                         |
|                                                | 1-3 positive nodes                          | 14/389 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 14.95 ( 3.00,270.96)  | 0.0005           |                         |
|                                                | >=4 positive nodes                          | 6/234 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.20 ( 1.06,117.08)   | 0.0533           |                         |
|                                                | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5494                  |
|                                                | sequential with chemotherapy                | 7/307 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/303 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.81 ( 0.92, 25.60)   | 0.0732           |                         |
|                                                | concurrent with chemotherapy                | 19/500 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/505 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.00 ( 2.38, 29.82)   | 0.0003           |                         |
|                                                | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9885                  |
|                                                | <65 years                                   | 23/721 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/716 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.00 ( 2.06, 14.91)   | 0.0003           |                         |
|                                                | >=65 years                                  | 3/ 86 ( 3.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7912                  |
|                                                | North America                               | 9/302 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/272 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.57 ( 1.17, 30.03)   | 0.0332           |                         |
|                                                | Europe                                      | 14/381 ( 3.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/399 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.83 ( 2.18, 49.85)   | 0.0013           |                         |
|                                                | Rest of the World                           | 3/124 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.62 ( 0.46, 73.21)   | 0.2335           |                         |
|                                                | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3280                  |
|                                                | premenopausal                               | 12/421 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/414 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.38 ( 2.44,225.45)  | 0.0019           |                         |
|                                                | postmenopausal                              | 14/386 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/394 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.14 ( 1.48, 14.63)   | 0.0067           |                         |
|                                                | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5285                  |
|                                                | I                                           | 5/ 93 ( 5.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/100 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.53 ( 0.75, 24.84)   | 0.1101           |                         |
|                                                | II                                          | 13/342 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 13.26 ( 2.64,240.90)  | 0.0012           |                         |
|                                                | III                                         | 8/238 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/232 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.19 ( 1.05, 27.79)   | 0.0489           |                         |
|                                                | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1828                  |
|                                                | yes                                         | 3/189 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/217 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.90 ( 0.31, 14.49)   | 0.4735           |                         |
|                                                | no                                          | 23/618 ( 3.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/591 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.04 ( 2.80, 33.92)   | <.0001           |                         |
|                                                | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0150                  |
|                                                | <1 year                                     | 24/662 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/657 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 12.76 ( 3.79, 79.41)  | <.0001           |                         |
|                                                | >=1 year                                    | 2/145 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/151 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.11, 5.24)    | 0.8737           |                         |
|                                                | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9923                  |
|                                                | yes                                         | 20/640 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/667 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.72 ( 2.16, 19.67)   | 0.0003           |                         |
|                                                | no                                          | 6/167 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.48 ( 0.93,103.64)   | 0.0772           |                         |
|                                                | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0965                  |
|                                                | T1                                          | 16/261 ( 6.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/268 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 9.38 ( 2.66, 59.36)   | 0.0003           |                         |
|                                                | T2                                          | 8/332 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/306 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 73 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.76 ( 0.10, 4.61)    | 0.7636           |                         |
|                                                | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6462                  |
|                                                | Anthracycline only                          | 2/ 82 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                | Anthracycline + Taxane                      | 13/529 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/537 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 14.20 ( 2.83,257.90)  | 0.0007           |                         |
|                                                | Taxane only                                 | 11/195 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/191 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.07 ( 1.05, 11.10)   | 0.0439           |                         |
|                                                | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade  $\geq 3$ ) by SOC and PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or both incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

| SOC / PT                                                  | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                           |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: General disorders and administration site conditions | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0754                  |
|                                                           | <=3 positive nodes                          | 21/573 ( 3.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/575 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.43 ( 2.90, 35.72)   | <.0001           |                         |
|                                                           | >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.47 ( 0.32, 7.46)    | 0.6130           |                         |
|                                                           | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1571                  |
|                                                           | 0 positive nodes                            | 6/184 ( 3.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/187 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.88 ( 0.89, 26.56)   | 0.0753           |                         |
|                                                           | 1-3 positive nodes                          | 15/389 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/388 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 17.30 ( 3.50, 312.95) | 0.0002           |                         |
|                                                           | >=4 positive nodes                          | 4/234 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.47 ( 0.32, 7.46)    | 0.6130           |                         |
|                                                           | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9394                  |
|                                                           | sequential with chemotherapy                | 12/307 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/303 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.44 ( 1.41, 19.49)   | 0.0117           |                         |
|                                                           | concurrent with chemotherapy                | 13/500 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/505 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.34 ( 1.72, 23.31)   | 0.0034           |                         |
|                                                           | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9992                  |
|                                                           | <65 years                                   | 25/721 ( 3.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/716 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.77 ( 2.09, 12.85)   | 0.0002           |                         |
|                                                           | >=65 years                                  | 0/ 86 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7580                  |
|                                                           | North America                               | 11/302 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/272 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.16 ( 1.08, 11.44)   | 0.0379           |                         |
|                                                           | Europe                                      | 10/381 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/399 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.88 ( 1.55, 38.30)   | 0.0095           |                         |
|                                                           | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4817                  |
|                                                           | premenopausal                               | 13/421 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/414 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.95 ( 1.92, 44.44)   | 0.0030           |                         |
|                                                           | postmenopausal                              | 12/386 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/394 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.97 ( 1.38, 14.22)   | 0.0102           |                         |
|                                                           | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7951                  |
|                                                           | I                                           | 4/ 93 ( 4.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.05 ( 0.89, 118.61)  | 0.0678           |                         |
|                                                           | II                                          | 12/342 ( 3.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/322 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | III                                         | 6/238 ( 2.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/232 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.12 ( 0.56, 10.08)   | 0.2758           |                         |
|                                                           | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7723                  |
|                                                           | yes                                         | 6/189 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/217 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.04 ( 0.93, 27.65)   | 0.0646           |                         |
|                                                           | no                                          | 19/618 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/591 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.32 ( 2.00, 18.36)   | 0.0007           |                         |
|                                                           | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1712                  |
|                                                           | <1 year                                     | 20/662 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/657 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.76 ( 2.66, 32.98)   | <.0001           |                         |
|                                                           | >=1 year                                    | 5/145 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/151 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.02 ( 0.49, 9.89)    | 0.3263           |                         |
|                                                           | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9852                  |
|                                                           | yes                                         | 20/640 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/667 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.96 ( 1.68, 10.83)   | 0.0014           |                         |
|                                                           | no                                          | 5/167 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                           | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3107                  |
|                                                           | T1                                          | 9/261 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.77 ( 2.20, 217.17) | 0.0030           |                         |
|                                                           | T2                                          | 10/332 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.07 ( 1.93, 184.83) | 0.0065           |                         |
|                                                           | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 73 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.75 ( 0.29, 13.39)   | 0.5361           |                         |
|                                                           | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9179                  |
|                                                           | Anthracycline only                          | 6/ 82 ( 7.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.58 ( 1.12, 124.51)  | 0.0440           |                         |
|                                                           | Anthracycline + Taxane                      | 14/529 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/537 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.42 ( 1.77, 23.53)   | 0.0029           |                         |
|                                                           | Taxane only                                 | 5/195 ( 2.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.10 ( 0.66, 21.76)   | 0.1554           |                         |
|                                                           | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

HRC-Status: positive

Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade  $\geq 3$ ) by SOC and PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or both incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                                | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                         |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1188                  |
|                                                                         | <=3 positive nodes                          | 13/573 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/575 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.88 ( 2.17, 50.43)   | 0.0013           |                         |
|                                                                         | >=4 positive nodes                          | 2/234 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.10 ( 0.13, 9.14)    | 0.9273           |                         |
|                                                                         | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9918                  |
|                                                                         | 0 positive nodes                            | 2/184 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/187 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.31 ( 0.16, 11.01)   | 0.7868           |                         |
|                                                                         | 1-3 positive nodes                          | 11/389 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/388 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | >=4 positive nodes                          | 2/234 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.10 ( 0.13, 9.14)    | 0.9273           |                         |
|                                                                         | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7220                  |
|                                                                         | sequential with chemotherapy                | 6/307 ( 2.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/303 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.33 ( 0.77, 22.77)   | 0.1182           |                         |
|                                                                         | concurrent with chemotherapy                | 9/500 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/505 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.50 ( 1.41, 36.10)   | 0.0144           |                         |
|                                                                         | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9994                  |
|                                                                         | <65 years                                   | 15/721 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/716 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.30 ( 1.56, 15.09)   | 0.0048           |                         |
|                                                                         | >=65 years                                  | 0/ 86 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8863                  |
|                                                                         | North America                               | 9/302 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/272 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.39 ( 1.01, 15.33)   | 0.0521           |                         |
|                                                                         | Europe                                      | 5/381 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.68 ( 0.91,108.96)   | 0.0734           |                         |
|                                                                         | Rest of the World                           | 1/124 ( 0.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6455                  |
|                                                                         | premenopausal                               | 6/421 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/414 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.36 ( 1.08,120.18)   | 0.0493           |                         |
|                                                                         | postmenopausal                              | 9/386 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/394 ( 0.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.95 ( 1.17, 17.85)   | 0.0266           |                         |
|                                                                         | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9939                  |
|                                                                         | I                                           | 2/ 93 ( 2.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.86 ( 0.27, 61.98)   | 0.3725           |                         |
|                                                                         | II                                          | 10/342 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 0/322 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | III                                         | 3/238 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.14 ( 0.40, 63.58)   | 0.2962           |                         |
|                                                                         | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3758                  |
|                                                                         | yes                                         | 1/189 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/217 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.33 ( 0.05, 33.71)   | 0.8410           |                         |
|                                                                         | no                                          | 14/618 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/591 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.27 ( 1.72, 22.87)   | 0.0036           |                         |
|                                                                         | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1499                  |
|                                                                         | <1 year                                     | 13/662 ( 2.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/657 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.51 ( 2.07, 48.08)   | 0.0018           |                         |
|                                                                         | >=1 year                                    | 2/145 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/151 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.25 ( 0.15, 10.43)   | 0.8245           |                         |
|                                                                         | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9881                  |
|                                                                         | yes                                         | 11/640 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/667 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.26 ( 1.11, 11.78)   | 0.0323           |                         |
|                                                                         | no                                          | 4/167 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5321                  |
|                                                                         | T1                                          | 7/261 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.98 ( 1.59,168.10)   | 0.0131           |                         |
|                                                                         | T2                                          | 7/332 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/306 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                                         | T3 and above                                | 1/ 75 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.18 ( 0.05, 30.15)   | 0.9058           |                         |
|                                                                         | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6635                  |
|                                                                         | Anthracycline only                          | 3/ 82 ( 3.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.34 ( 0.43, 67.57)   | 0.2679           |                         |
|                                                                         | Anthracycline + Taxane                      | 9/529 ( 1.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/537 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 10.65 ( 2.00,196.45)  | 0.0051           |                         |
|                                                                         | Taxane only                                 | 3/195 ( 1.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/191 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.73 ( 0.29, 13.24)   | 0.5433           |                         |
|                                                                         | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade  $\geq 3$ ) by SOC and PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or both incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

| SOC / PT            | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|---------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                     |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Investigations | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                     | <=3 positive nodes                          | 21/573 ( 3.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/575 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.38 ( 1.55, 8.13)    | 0.0019           | 0.4953                  |
|                     | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.91 ( 0.47, 9.32)    | 0.3675           |                         |
|                     | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7100                  |
|                     | 0 positive nodes                            | 3/184 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/187 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.02 ( 0.33, 15.50)   | 0.4340           |                         |
|                     | 1-3 positive nodes                          | 18/389 ( 4.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/388 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.67 ( 1.54, 10.13)   | 0.0032           |                         |
|                     | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.91 ( 0.47, 9.32)    | 0.3675           |                         |
|                     | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9836                  |
|                     | sequential with chemotherapy                | 7/307 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/303 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.05 ( 0.85, 14.19)   | 0.0893           |                         |
|                     | concurrent with chemotherapy                | 19/500 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/505 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.89 ( 1.31, 7.03)    | 0.0084           |                         |
|                     | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9873                  |
|                     | <65 years                                   | 20/721 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/716 ( 1.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.16 ( 1.05, 4.68)    | 0.0357           |                         |
|                     | >=65 years                                  | 6/ 86 ( 7.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                     | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3224                  |
|                     | North America                               | 13/302 ( 4.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/272 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.18 ( 1.66, 22.62)   | 0.0043           |                         |
|                     | Europe                                      | 9/381 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/399 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.65 ( 0.61, 4.63)    | 0.3161           |                         |
|                     | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.83 ( 0.71, 94.58)   | 0.1193           |                         |
|                     | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8852                  |
|                     | premenopausal                               | 11/421 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 4/414 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.30 ( 1.13, 11.92)   | 0.0302           |                         |
|                     | postmenopausal                              | 15/386 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/394 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.77 ( 1.16, 7.27)    | 0.0209           |                         |
|                     | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6766                  |
|                     | I                                           | 0/ 93 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/100 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                     | II                                          | 17/342 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/322 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.12 ( 1.62, 12.55)   | 0.0027           |                         |
|                     | III                                         | 7/238 ( 2.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/232 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.04 ( 0.61, 7.78)    | 0.2472           |                         |
|                     | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3209                  |
|                     | yes                                         | 3/189 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/217 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.38 ( 0.25, 7.48)    | 0.6924           |                         |
|                     | no                                          | 23/618 ( 3.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/591 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.44 ( 1.60, 8.20)    | 0.0014           |                         |
|                     | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8776                  |
|                     | <1 year                                     | 20/662 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/657 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.10 ( 1.41, 7.49)    | 0.0044           |                         |
|                     | >=1 year                                    | 6/145 ( 4.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/151 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.51 ( 0.66, 11.96)   | 0.1793           |                         |
|                     | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5229                  |
|                     | yes                                         | 21/640 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/667 ( 1.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.69 ( 1.30, 5.98)    | 0.0074           |                         |
|                     | no                                          | 5/167 ( 3.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/141 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.26 ( 0.84, 101.06)  | 0.0916           |                         |
|                     | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2471                  |
|                     | T1                                          | 8/261 ( 3.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/268 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.18 ( 0.72, 7.23)    | 0.1627           |                         |
|                     | T2                                          | 13/332 ( 3.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/306 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.20 ( 1.99, 46.10)   | 0.0024           |                         |
|                     | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 73 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.25 ( 0.23, 6.76)    | 0.7880           |                         |
|                     | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8762                  |
|                     | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                     | Anthracycline + Taxane                      | 15/529 ( 2.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/537 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.27 ( 0.99, 5.65)    | 0.0542           |                         |
|                     | Taxane only                                 | 10/195 ( 5.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/191 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.33 ( 1.32, 19.38)   | 0.0155           |                         |
|                     | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade  $\geq 3$ ) by SOC and PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or both incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                                     | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                              |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Investigations - PT: Alanine aminotransferase increased | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2937                  |
|                                                              | <=3 positive nodes                          | 10/573 ( 1.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 1/575 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 11.68 ( 2.23,214.49)  | 0.0030           |                         |
|                                                              | >=4 positive nodes                          | 2/234 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.27 ( 0.22, 48.84)   | 0.4922           |                         |
|                                                              | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9952                  |
|                                                              | 0 positive nodes                            | 2/184 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/187 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.52 ( 0.24, 54.91)   | 0.4397           |                         |
|                                                              | 1-3 positive nodes                          | 8/389 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/388 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | >=4 positive nodes                          | 2/234 ( 0.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/233 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.27 ( 0.22, 48.84)   | 0.4922           |                         |
|                                                              | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9916                  |
|                                                              | sequential with chemotherapy                | 3/307 ( 1.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/303 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | concurrent with chemotherapy                | 9/500 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/505 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.23 ( 1.34, 34.37)   | 0.0183           |                         |
|                                                              | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9926                  |
|                                                              | <65 years                                   | 11/721 ( 1.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/716 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.15 ( 1.65, 39.77)   | 0.0070           |                         |
|                                                              | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 92 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9515                  |
|                                                              | North America                               | 4/302 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/272 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | Europe                                      | 5/381 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/399 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.85 ( 0.94,112.24)   | 0.0678           |                         |
|                                                              | Rest of the World                           | 3/124 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.67 ( 0.47, 74.20)   | 0.2282           |                         |
|                                                              | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9457                  |
|                                                              | premenopausal                               | 6/421 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/414 ( 0.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 7.04 ( 1.20,133.15)   | 0.0352           |                         |
|                                                              | postmenopausal                              | 6/386 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/394 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.59 ( 1.12,124.70)   | 0.0443           |                         |
|                                                              | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8167                  |
|                                                              | I                                           | 0/ 93 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | II                                          | 8/342 ( 2.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/322 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 8.70 ( 1.59,161.64)   | 0.0142           |                         |
|                                                              | III                                         | 3/238 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/232 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.31 ( 0.42, 67.05)   | 0.2721           |                         |
|                                                              | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9927                  |
|                                                              | yes                                         | 2/189 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/217 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | no                                          | 10/618 ( 1.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 2/591 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.54 ( 1.46, 36.13)   | 0.0130           |                         |
|                                                              | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9915                  |
|                                                              | <1 year                                     | 8/662 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/657 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.78 ( 1.19, 31.71)   | 0.0292           |                         |
|                                                              | >=1 year                                    | 4/145 ( 2.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/151 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9905                  |
|                                                              | yes                                         | 9/640 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/667 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.42 ( 1.39, 35.57)   | 0.0155           |                         |
|                                                              | no                                          | 3/167 ( 1.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/141 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9722                  |
|                                                              | T1                                          | 5/261 ( 1.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/268 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 6.66 ( 1.07,127.90)   | 0.0460           |                         |
|                                                              | T2                                          | 4/332 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/306 ( 0.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.97 ( 0.58, 77.62)   | 0.1836           |                         |
|                                                              | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 73 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 1.0000                  |
|                                                              | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 78 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | Anthracycline + Taxane                      | 7/529 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/537 ( 0.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.10 ( 0.99, 27.53)   | 0.0568           |                         |
|                                                              | Taxane only                                 | 4/195 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/191 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                              | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade  $\geq 3$ ) by SOC and PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or both incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

| SOC / PT                                | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                         |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Metabolism and nutrition disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8834                  |
|                                         | <=3 positive nodes                          | 17/573 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/575 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.16 ( 1.00, 4.91)    | 0.0482           |                         |
|                                         | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.80 ( 0.44, 8.80)    | 0.4137           |                         |
|                                         | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9245                  |
|                                         | 0 positive nodes                            | 5/184 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/187 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.08 ( 0.55, 8.43)    | 0.2685           |                         |
|                                         | 1-3 positive nodes                          | 12/389 ( 3.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/388 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.32 ( 0.90, 6.68)    | 0.0829           |                         |
|                                         | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/233 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.80 ( 0.44, 8.80)    | 0.4137           |                         |
|                                         | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9777                  |
|                                         | sequential with chemotherapy                | 5/307 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/303 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.02 ( 0.49, 9.87)    | 0.3283           |                         |
|                                         | concurrent with chemotherapy                | 17/500 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/505 ( 2.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.05 ( 0.95, 4.66)    | 0.0659           |                         |
|                                         | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6067                  |
|                                         | <65 years                                   | 18/721 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/716 ( 1.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.92 ( 0.92, 4.21)    | 0.0823           |                         |
|                                         | >=65 years                                  | 4/ 86 ( 4.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.19 ( 0.61, 23.46)   | 0.1647           |                         |
|                                         | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9103                  |
|                                         | North America                               | 15/302 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/272 ( 2.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.18 ( 0.94, 5.43)    | 0.0690           |                         |
|                                         | Europe                                      | 5/381 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/399 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.53 ( 0.40, 6.20)    | 0.5242           |                         |
|                                         | Rest of the World                           | 2/124 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/137 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.49 ( 0.24, 53.58)   | 0.4413           |                         |
|                                         | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1712                  |
|                                         | premenopausal                               | 9/421 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/414 ( 0.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.14 ( 1.32, 33.74)   | 0.0197           |                         |
|                                         | postmenopausal                              | 13/386 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/394 ( 2.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.53 ( 0.68, 3.50)    | 0.2979           |                         |
|                                         | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6142                  |
|                                         | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/100 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.04, 8.77)    | 0.8849           |                         |
|                                         | II                                          | 11/342 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/322 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.55 ( 0.92, 8.11)    | 0.0728           |                         |
|                                         | III                                         | 6/238 ( 2.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/232 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.60 ( 0.46, 6.25)    | 0.4656           |                         |
|                                         | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6233                  |
|                                         | yes                                         | 6/189 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/217 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.94 ( 0.77, 13.94)   | 0.1109           |                         |
|                                         | no                                          | 16/618 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/591 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.81 ( 0.83, 4.14)    | 0.1366           |                         |
|                                         | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2956                  |
|                                         | <1 year                                     | 20/662 ( 3.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/657 ( 1.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.36 ( 1.13, 5.26)    | 0.0228           |                         |
|                                         | >=1 year                                    | 2/145 ( 1.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/151 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.92 ( 0.12, 5.60)    | 0.9316           |                         |
|                                         | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6815                  |
|                                         | yes                                         | 16/640 ( 2.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/667 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.20 ( 0.99, 5.20)    | 0.0532           |                         |
|                                         | no                                          | 6/167 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/141 ( 2.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.62 ( 0.46, 6.36)    | 0.4532           |                         |
|                                         | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4293                  |
|                                         | T1                                          | 7/261 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/268 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.27 ( 0.43, 3.73)    | 0.6509           |                         |
|                                         | T2                                          | 8/332 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/306 ( 0.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.24 ( 1.06, 28.10)   | 0.0473           |                         |
|                                         | T3 and above                                | 3/ 75 ( 4.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 73 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.82 ( 0.30, 13.92)   | 0.5071           |                         |
|                                         | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9030                  |
|                                         | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.39 ( 0.05, 35.37)   | 0.8148           |                         |
|                                         | Anthracycline + Taxane                      | 10/529 ( 1.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/537 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.67 ( 0.64, 4.61)    | 0.2938           |                         |
|                                         | Taxane only                                 | 11/195 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/191 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.79 ( 1.01, 8.87)    | 0.0482           |                         |
|                                         | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)  
HRC-Status: positive  
Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5% or both incidence >=1% and >=10 patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

Version: Final

| SOC / PT                                             | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                      |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9924                  |
|                                                      | <=3 positive nodes                          | 2/573 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 12/575 ( 2.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.22 ( 0.03, 0.82)    | 0.0316           |                         |
|                                                      | >=4 positive nodes                          | 0/234 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                      | 0 positive nodes                            | 0/184 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/187 ( 2.7)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | 1-3 positive nodes                          | 2/389 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/388 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.36 ( 0.05, 1.48)    | 0.1817           |                         |
|                                                      | >=4 positive nodes                          | 0/234 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/233 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9917                  |
|                                                      | sequential with chemotherapy                | 0/307 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/303 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | concurrent with chemotherapy                | 2/500 ( 0.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/505 ( 2.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.23 ( 0.04, 0.86)    | 0.0382           |                         |
|                                                      | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9910                  |
|                                                      | <65 years                                   | 2/721 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 11/716 ( 1.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.23 ( 0.04, 0.86)    | 0.0381           |                         |
|                                                      | >=65 years                                  | 0/ 86 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 92 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8049                  |
|                                                      | North America                               | 1/302 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 10/272 ( 3.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.12 ( 0.01, 0.63)    | 0.0161           |                         |
|                                                      | Europe                                      | 1/381 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/399 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.35 ( 0.02, 2.36)    | 0.3250           |                         |
|                                                      | Rest of the World                           | 0/124 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/137 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9899                  |
|                                                      | premenopausal                               | 2/421 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/414 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.35 ( 0.05, 1.46)    | 0.1731           |                         |
|                                                      | postmenopausal                              | 0/386 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 7/394 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9999                  |
|                                                      | I                                           | 0/ 93 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/100 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | II                                          | 2/342 ( 0.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/322 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.49 ( 0.07, 2.29)    | 0.3867           |                         |
|                                                      | III                                         | 0/238 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/232 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9926                  |
|                                                      | yes                                         | 0/189 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/217 ( 1.8)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | no                                          | 2/618 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 10/591 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.25 ( 0.04, 0.94)    | 0.0513           |                         |
|                                                      | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9910                  |
|                                                      | <1 year                                     | 2/662 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/657 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.28 ( 0.04, 1.08)    | 0.0799           |                         |
|                                                      | >=1 year                                    | 0/145 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/151 ( 3.3)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9909                  |
|                                                      | yes                                         | 2/640 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/667 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.29 ( 0.04, 1.13)    | 0.0942           |                         |
|                                                      | no                                          | 0/167 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/141 ( 3.5)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9769                  |
|                                                      | T1                                          | 1/261 ( 0.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/268 ( 1.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.27 ( 0.01, 1.66)    | 0.1959           |                         |
|                                                      | T2                                          | 1/332 ( 0.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/306 ( 1.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.41 ( 0.02, 3.16)    | 0.4182           |                         |
|                                                      | T3 and above                                | 0/ 75 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 73 ( 6.8)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9137                  |
|                                                      | Anthracycline only                          | 0/ 82 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 78 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                                                      | Anthracycline + Taxane                      | 1/529 ( 0.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/537 ( 0.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.43 ( 0.02, 3.34)    | 0.4488           |                         |
|                                                      | Taxane only                                 | 1/195 ( 0.5)      | NE ( NE , NE ) |          | 10/191 ( 5.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.13 ( 0.01, 0.69)    | 0.0232           |                         |
|                                                      | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 07JUL2014)

Version: Final

HRC-Status: positive

Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE Grade  $\geq 3$ ) by SOC and PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or both incidence  $\geq 1\%$  and  $\geq 10$  patients affected in either arm) - Subgroup analysis  
Safety Population

| SOC / PT                      | Subgroup Level                              | Neratinib (N=807) |                |          | Placebo (N=808) |                |          | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value | p-Value for interaction |
|-------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                               |                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) |                       |                  |                         |
| SOC: Nervous system disorders | Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
|                               | <=3 positive nodes                          | 19/573 ( 3.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/575 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.57 ( 1.19, 5.99)    | 0.0158           | 0.2620                  |
|                               | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.12 ( 0.31, 4.04)    | 0.8565           |                         |
|                               | Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.5261                  |
|                               | 0 positive nodes                            | 5/184 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/187 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.37 ( 0.57, 11.70)   | 0.2298           |                         |
|                               | 1-3 positive nodes                          | 14/389 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 6/388 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.68 ( 1.07, 7.58)    | 0.0359           |                         |
|                               | >=4 positive nodes                          | 5/234 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/233 ( 2.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.12 ( 0.31, 4.04)    | 0.8565           |                         |
|                               | Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1538                  |
|                               | sequential with chemotherapy                | 5/307 ( 1.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/303 ( 2.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.00 ( 0.29, 3.32)    | 0.9944           |                         |
|                               | concurrent with chemotherapy                | 19/500 ( 3.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/505 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.80 ( 1.27, 6.81)    | 0.0107           |                         |
|                               | Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3885                  |
|                               | <65 years                                   | 23/721 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/716 ( 1.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 2.21 ( 1.12, 4.59)    | 0.0230           |                         |
|                               | >=65 years                                  | 1/ 86 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 92 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.83 ( 0.04, 8.92)    | 0.8794           |                         |
|                               | Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6678                  |
|                               | North America                               | 15/302 ( 5.0)     | NE ( NE , NE ) |          | 7/272 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.40 ( 1.01, 6.31)    | 0.0496           |                         |
|                               | Europe                                      | 5/381 ( 1.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/399 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.25 ( 0.35, 4.52)    | 0.7206           |                         |
|                               | Rest of the World                           | 4/124 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/137 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.43 ( 0.47, 17.57)   | 0.2890           |                         |
|                               | Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1346                  |
|                               | premenopausal                               | 10/421 ( 2.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/414 ( 2.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.21 ( 0.49, 3.05)    | 0.6766           |                         |
|                               | postmenopausal                              | 14/386 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/394 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 3.75 ( 1.43, 11.62)   | 0.0068           |                         |
|                               | Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9585                  |
|                               | I                                           | 1/ 93 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/100 ( 0.0)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
|                               | II                                          | 11/342 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/322 ( 2.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.62 ( 0.65, 4.19)    | 0.2982           |                         |
|                               | III                                         | 7/238 ( 2.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/232 ( 1.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.91 ( 0.57, 7.29)    | 0.2959           |                         |
|                               | Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1451                  |
|                               | yes                                         | 8/189 ( 4.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/217 ( 0.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 5.26 ( 1.31, 34.90)   | 0.0192           |                         |
|                               | no                                          | 16/618 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/591 ( 2.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.53 ( 0.73, 3.31)    | 0.2632           |                         |
|                               | Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1854                  |
|                               | <1 year                                     | 19/662 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/657 ( 1.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.73 ( 1.24, 6.64)    | 0.0131           |                         |
|                               | >=1 year                                    | 5/145 ( 3.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 6/151 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.12 ( 0.32, 3.74)    | 0.8512           |                         |
|                               | Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9184                  |
|                               | yes                                         | 15/640 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/667 ( 1.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.07 ( 0.92, 4.94)    | 0.0785           |                         |
|                               | no                                          | 9/167 ( 5.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 5/141 ( 3.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.82 ( 0.63, 5.95)    | 0.2769           |                         |
|                               | T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9231                  |
|                               | T1                                          | 5/261 ( 1.9)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/268 ( 1.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.94 ( 0.47, 9.49)    | 0.3567           |                         |
|                               | T2                                          | 12/332 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/306 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.67 ( 0.69, 4.28)    | 0.2557           |                         |
|                               | T3 and above                                | 2/ 75 ( 2.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 73 ( 1.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.23 ( 0.21, 48.19)   | 0.5031           |                         |
|                               | Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3158                  |
|                               | Anthracycline only                          | 1/ 82 ( 1.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 78 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.47 ( 0.02, 3.70)    | 0.5033           |                         |
|                               | Anthracycline + Taxane                      | 12/529 ( 2.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/537 ( 1.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 1.77 ( 0.73, 4.54)    | 0.2037           |                         |
|                               | Taxane only                                 | 11/195 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 3/191 ( 1.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 4.24 ( 1.32, 18.79)   | 0.0162           |                         |
|                               | Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Adverse events were coded using the MedDRA dictionary V17.0.

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

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

## Datenschnitt 15.04.2016

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 15APR2016)  
HRC-Status: positive  
Updated 2-year DDCIS (months) - with censoring for 2 missing visits, no data truncation - Subgroup analysis  
Primary Analysis Population

Version: Final

| Subgroup Level                              | Neratinib (N=816) |                |          | Placebo (N=815) |                |          | Unstratified Analysis |                  | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value |                         |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
| <=3 positive nodes                          | 23/ 580 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 36/ 582 ( 6.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.67 ( 0.39, 1.12)    | 0.1261           | 0.1236                  |
| >=4 positive nodes                          | 11/ 236 ( 4.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 33/ 233 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.34 ( 0.16, 0.64)    | 0.0010           |                         |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2954                  |
| 0 positive nodes                            | 2/ 187 ( 1.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 188 ( 2.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.45 ( 0.06, 2.08)    | 0.3240           |                         |
| 1-3 positive nodes                          | 21/ 393 ( 5.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 31/ 394 ( 7.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.39, 1.18)    | 0.1722           |                         |
| >=4 positive nodes                          | 11/ 236 ( 4.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 33/ 233 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.34 ( 0.16, 0.64)    | 0.0010           |                         |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4231                  |
| sequential with chemotherapy                | 9/ 310 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/ 307 ( 7.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.39 ( 0.17, 0.82)    | 0.0143           |                         |
| concurrent with chemotherapy                | 25/ 506 ( 4.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 46/ 508 ( 9.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.57 ( 0.35, 0.92)    | 0.0218           |                         |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0354                  |
| <65 years                                   | 29/ 729 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 66/ 722 ( 9.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.45 ( 0.28, 0.68)    | 0.0002           |                         |
| >=65 years                                  | 5/ 87 ( 5.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 93 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.17 ( 0.53, 10.58)   | 0.2773           |                         |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4587                  |
| North America                               | 13/ 303 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/ 275 ( 6.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.73 ( 0.35, 1.49)    | 0.3878           |                         |
| Europe                                      | 14/ 389 ( 3.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 39/ 403 ( 9.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.39 ( 0.20, 0.70)    | 0.0017           |                         |
| Rest of the World                           | 7/ 124 ( 5.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 137 ( 9.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.22, 1.42)    | 0.2409           |                         |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8015                  |
| premenopausal                               | 19/ 425 ( 4.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 39/ 417 ( 9.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.48 ( 0.27, 0.82)    | 0.0070           |                         |
| postmenopausal                              | 15/ 391 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 30/ 398 ( 7.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.55 ( 0.29, 1.01)    | 0.0548           |                         |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8208                  |
| I                                           | 1/ 94 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 100 ( 0.0)   | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
| II                                          | 12/ 347 ( 3.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/ 328 ( 5.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.62 ( 0.29, 1.26)    | 0.1870           |                         |
| III                                         | 12/ 240 ( 5.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 26/ 233 ( 11.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.46 ( 0.22, 0.89)    | 0.0218           |                         |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6940                  |
| yes                                         | 15/ 190 ( 7.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 32/ 217 ( 14.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.55 ( 0.29, 1.01)    | 0.0560           |                         |
| no                                          | 19/ 626 ( 3.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 37/ 598 ( 6.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.51 ( 0.29, 0.87)    | 0.0148           |                         |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9965                  |
| <1 year                                     | 30/ 670 ( 4.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 61/ 664 ( 9.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.50 ( 0.32, 0.77)    | 0.0017           |                         |
| >=1 year                                    | 4/ 146 ( 2.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 151 ( 5.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.15, 1.73)    | 0.3124           |                         |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0573                  |
| yes                                         | 26/ 648 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 64/ 671 ( 9.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.27, 0.68)    | 0.0002           |                         |
| no                                          | 8/ 168 ( 4.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 144 ( 3.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.43 ( 0.48, 4.72)    | 0.5309           |                         |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7149                  |
| T1                                          | 7/ 265 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/ 269 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.82 ( 0.29, 2.21)    | 0.7011           |                         |
| T2                                          | 13/ 336 ( 3.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/ 311 ( 8.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.50 ( 0.25, 0.96)    | 0.0400           |                         |
| T3 and above                                | 5/ 75 ( 6.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/ 74 ( 12.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.55 ( 0.17, 1.58)    | 0.2702           |                         |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9925                  |
| Anthracycline only                          | 0/ 84 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 78 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |
| Anthracycline + Taxane                      | 27/ 534 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 55/ 543 ( 10.1) | NE ( NE , NE ) |          | 0.51 ( 0.32, 0.80)    | 0.0033           |                         |
| Taxane only                                 | 7/ 197 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/ 192 ( 6.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.23, 1.52)    | 0.2936           |                         |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from stratified Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

Stratification factors: Prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (&lt;=3 or &gt;= 4).



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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 15APR2016)  
HRC-Status: positive  
Updated 5-year DDCIS (months) - with censoring for 2 missing visits, no data truncation - Subgroup analysis  
Primary Analysis Population

Version: Final

| Subgroup Level                              | Neratinib (N=816) |                |          | Placebo (N=815) |                |          | Unstratified Analysis |                  | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value |                         |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
| <=3 positive nodes                          | 35/ 580 ( 6.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 55/ 582 ( 9.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.65 ( 0.42, 0.99)    | 0.0473           | 0.2223                  |
| >=4 positive nodes                          | 18/ 236 ( 7.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 43/ 233 ( 18.5) | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.24, 0.72)    | 0.0015           |                         |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2720                  |
| 0 positive nodes                            | 4/ 187 ( 2.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 188 ( 6.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.37 ( 0.10, 1.05)    | 0.0706           |                         |
| 1-3 positive nodes                          | 31/ 393 ( 7.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 42/ 394 ( 10.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.71 ( 0.44, 1.13)    | 0.1518           |                         |
| >=4 positive nodes                          | 18/ 236 ( 7.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 43/ 233 ( 18.5) | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.24, 0.72)    | 0.0015           |                         |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8230                  |
| sequential with chemotherapy                | 19/ 310 ( 6.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 32/ 307 ( 10.4) | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.33, 1.03)    | 0.0628           |                         |
| concurrent with chemotherapy                | 34/ 506 ( 6.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 66/ 508 ( 13.0) | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.35, 0.81)    | 0.0029           |                         |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.1146                  |
| <65 years                                   | 45/ 729 ( 6.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 88/ 722 ( 12.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.51 ( 0.35, 0.72)    | 0.0002           |                         |
| >=65 years                                  | 8/ 87 ( 9.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 10/ 93 ( 10.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.18 ( 0.45, 3.01)    | 0.7232           |                         |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7868                  |
| North America                               | 18/ 303 ( 5.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 28/ 275 ( 10.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.62 ( 0.33, 1.10)    | 0.1045           |                         |
| Europe                                      | 24/ 389 ( 6.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 53/ 403 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.49 ( 0.29, 0.78)    | 0.0027           |                         |
| Rest of the World                           | 11/ 124 ( 8.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/ 137 ( 12.4) | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.31, 1.43)    | 0.3143           |                         |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3981                  |
| premenopausal                               | 28/ 425 ( 6.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 56/ 417 ( 13.4) | NE ( NE , NE ) |          | 0.48 ( 0.30, 0.75)    | 0.0013           |                         |
| postmenopausal                              | 25/ 391 ( 6.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 42/ 398 ( 10.6) | NE ( NE , NE ) |          | 0.65 ( 0.39, 1.06)    | 0.0876           |                         |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8319                  |
| I                                           | 2/ 94 ( 2.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 100 ( 4.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.08, 3.02)    | 0.5367           |                         |
| II                                          | 18/ 347 ( 5.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 28/ 328 ( 8.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.33, 1.09)    | 0.0957           |                         |
| III                                         | 17/ 240 ( 7.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 35/ 233 ( 15.0) | NE ( NE , NE ) |          | 0.48 ( 0.26, 0.85)    | 0.0114           |                         |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7625                  |
| yes                                         | 22/ 190 ( 11.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 43/ 217 ( 19.8) | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.35, 0.97)    | 0.0399           |                         |
| no                                          | 31/ 626 ( 5.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 55/ 598 ( 9.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.36, 0.86)    | 0.0084           |                         |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7292                  |
| <1 year                                     | 46/ 670 ( 6.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 87/ 664 ( 13.1) | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.37, 0.76)    | 0.0005           |                         |
| >=1 year                                    | 7/ 146 ( 4.8)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/ 151 ( 7.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.25, 1.72)    | 0.4199           |                         |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3321                  |
| yes                                         | 42/ 648 ( 6.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 86/ 671 ( 12.8) | NE ( NE , NE ) |          | 0.52 ( 0.35, 0.74)    | 0.0004           |                         |
| no                                          | 11/ 168 ( 6.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 12/ 144 ( 8.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.82 ( 0.36, 1.87)    | 0.6319           |                         |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9837                  |
| T1                                          | 9/ 265 ( 3.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 17/ 269 ( 6.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.55 ( 0.24, 1.21)    | 0.1439           |                         |
| T2                                          | 20/ 336 ( 6.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 36/ 311 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) |          | 0.53 ( 0.30, 0.90)    | 0.0197           |                         |
| T3 and above                                | 7/ 75 ( 9.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 74 ( 17.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.53 ( 0.20, 1.29)    | 0.1640           |                         |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9477                  |
| Anthracycline only                          | 2/ 84 ( 2.4)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 78 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.09, 4.19)    | 0.6880           |                         |
| Anthracycline + Taxane                      | 40/ 534 ( 7.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 78/ 543 ( 14.4) | NE ( NE , NE ) |          | 0.52 ( 0.35, 0.76)    | 0.0006           |                         |
| Taxane only                                 | 11/ 197 ( 5.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/ 192 ( 8.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.31, 1.43)    | 0.3158           |                         |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from stratified Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

Stratification factors: Prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (&lt;=3 or &gt;= 4).

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 15APR2016)

HRC-Status: positive

Time to subsequent Anti-cancer Therapy (months) - Subgroup analysis

Primary Analysis Population

Version: Final

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=816) |                |          | Placebo (N=815)  |                |          | Unstratified Analysis |                     | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|------------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)         | Median         | (95% CI) | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     |                            |
| <=3 positive nodes                          | 72/ 580 ( 12.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 86/ 582 ( 14.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.87 ( 0.64, 1.19)    | 0.3942              | 0.3922                     |
| >=4 positive nodes                          | 36/ 236 ( 15.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 52/ 233 ( 22.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.45, 1.05)    | 0.0874              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.7099                     |
| 0 positive nodes                            | 16/ 187 ( 8.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 23/ 188 ( 12.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.82 ( 0.43, 1.54)    | 0.5397              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 56/ 393 ( 14.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 63/ 394 ( 16.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.88 ( 0.61, 1.26)    | 0.4848              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 36/ 236 ( 15.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 52/ 233 ( 22.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.45, 1.05)    | 0.0874              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.3354                     |
| sequential with chemotherapy                | 31/ 310 ( 10.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 45/ 307 ( 14.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.67 ( 0.42, 1.06)    | 0.0887              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 77/ 506 ( 15.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 93/ 508 ( 18.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.88 ( 0.65, 1.19)    | 0.4026              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.6309                     |
| <65 years                                   | 99/ 729 ( 13.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 125/ 722 ( 17.3) | NE ( NE , NE ) |          | 0.79 ( 0.61, 1.03)    | 0.0842              |                            |
| >=65 years                                  | 9/ 87 ( 10.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 93 ( 14.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.91 ( 0.38, 2.12)    | 0.8367              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.9340                     |
| North America                               | 39/ 303 ( 12.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 44/ 275 ( 16.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.85 ( 0.55, 1.30)    | 0.4482              |                            |
| Europe                                      | 54/ 389 ( 13.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 73/ 403 ( 18.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.79 ( 0.55, 1.12)    | 0.1830              |                            |
| Rest of the World                           | 15/ 124 ( 12.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 21/ 137 ( 15.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.76 ( 0.39, 1.47)    | 0.4198              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.4100                     |
| premenopausal                               | 62/ 425 ( 14.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 82/ 417 ( 19.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.73 ( 0.52, 1.01)    | 0.0597              |                            |
| postmenopausal                              | 46/ 391 ( 11.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 56/ 398 ( 14.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.91 ( 0.61, 1.34)    | 0.6280              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.7074                     |
| I                                           | 9/ 94 ( 9.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 10/ 100 ( 10.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.04 ( 0.41, 2.57)    | 0.9392              |                            |
| II                                          | 37/ 347 ( 10.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 52/ 328 ( 15.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.45, 1.04)    | 0.0755              |                            |
| III                                         | 37/ 240 ( 15.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 45/ 233 ( 19.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.81 ( 0.52, 1.25)    | 0.3475              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.6850                     |
| yes                                         | 36/ 190 ( 18.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 48/ 217 ( 22.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.56, 1.33)    | 0.5064              |                            |
| no                                          | 72/ 626 ( 11.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 90/ 598 ( 15.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.80 ( 0.58, 1.09)    | 0.1500              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.4098                     |
| <1 year                                     | 95/ 670 ( 14.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 117/ 664 ( 17.6) | NE ( NE , NE ) |          | 0.83 ( 0.64, 1.09)    | 0.1879              |                            |
| >=1 year                                    | 13/ 146 ( 8.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 21/ 151 ( 13.9)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.64 ( 0.31, 1.26)    | 0.2011              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.6924                     |
| yes                                         | 90/ 648 ( 13.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 121/ 671 ( 18.0) | NE ( NE , NE ) |          | 0.79 ( 0.60, 1.04)    | 0.0938              |                            |
| no                                          | 18/ 168 ( 10.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 17/ 144 ( 11.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.96 ( 0.49, 1.87)    | 0.8972              |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.7894                     |
| T1                                          | 31/ 265 ( 11.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 37/ 269 ( 13.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.53, 1.38)    | 0.5289              |                            |
| T2                                          | 38/ 336 ( 11.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 53/ 311 ( 17.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.45, 1.05)    | 0.0807              |                            |
| T3 and above                                | 13/ 75 ( 17.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 14/ 74 ( 18.9)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.92 ( 0.43, 1.96)    | 0.8204              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.8697                     |
| Anthracycline only                          | 4/ 84 ( 4.8)      | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 78 ( 10.3)    | NE (71.4, NE ) |          | 0.50 ( 0.13, 1.58)    | 0.2426              |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 81/ 534 ( 15.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 100/ 543 ( 18.4) | NE ( NE , NE ) |          | 0.83 ( 0.62, 1.11)    | 0.2046              |                            |
| Taxane only                                 | 23/ 197 ( 11.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 30/ 192 ( 15.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.82 ( 0.47, 1.41)    | 0.4835              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from stratified Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

Stratification factors: Prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (<=3 or >= 4).

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

## Datenschnitt 01.03.2017

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 01MAR2017)  
HRC-Status: positive  
Updated 2-year DDCIS (months) - with censoring for 2 missing visits, no data truncation - Subgroup analysis  
Primary Analysis Population

Version: Final

| Subgroup Level                              | Neratinib (N=816) |                |          | Placebo (N=815) |                |          | Unstratified Analysis |                  | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value |                         |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
| <=3 positive nodes                          | 24/ 580 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 37/ 582 ( 6.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.67 ( 0.40, 1.12)    | 0.1273           | 0.1046                  |
| >=4 positive nodes                          | 11/ 236 ( 4.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 33/ 233 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.33 ( 0.16, 0.63)    | 0.0008           |                         |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2535                  |
| 0 positive nodes                            | 2/ 187 ( 1.1)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 188 ( 2.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.44 ( 0.06, 2.04)    | 0.3137           |                         |
| 1-3 positive nodes                          | 22/ 393 ( 5.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 32/ 394 ( 8.1)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.40, 1.18)    | 0.1778           |                         |
| >=4 positive nodes                          | 11/ 236 ( 4.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 33/ 233 ( 14.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.33 ( 0.16, 0.63)    | 0.0008           |                         |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3911                  |
| sequential with chemotherapy                | 9/ 310 ( 2.9)     | NE ( NE , NE ) |          | 23/ 307 ( 7.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.39 ( 0.17, 0.81)    | 0.0124           |                         |
| concurrent with chemotherapy                | 26/ 506 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 47/ 508 ( 9.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.35, 0.92)    | 0.0222           |                         |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0403                  |
| <65 years                                   | 30/ 729 ( 4.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 67/ 722 ( 9.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.45 ( 0.29, 0.68)    | 0.0002           |                         |
| >=65 years                                  | 5/ 87 ( 5.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 3/ 93 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 2.04 ( 0.50, 9.97)    | 0.3173           |                         |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4687                  |
| North America                               | 13/ 303 ( 4.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/ 275 ( 6.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.33, 1.38)    | 0.2853           |                         |
| Europe                                      | 14/ 389 ( 3.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 39/ 403 ( 9.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.38 ( 0.20, 0.69)    | 0.0014           |                         |
| Rest of the World                           | 8/ 124 ( 6.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 137 ( 9.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.26, 1.57)    | 0.3575           |                         |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8657                  |
| premenopausal                               | 20/ 425 ( 4.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 40/ 417 ( 9.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.49 ( 0.28, 0.82)    | 0.0074           |                         |
| postmenopausal                              | 15/ 391 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 30/ 398 ( 7.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.28, 0.99)    | 0.0481           |                         |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6578                  |
| I                                           | 1/ 94 ( 1.1)      | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 100 ( 0.0)   | NE ( NE , NE ) | NE       | NE                    | NE               |                         |
| II                                          | 13/ 347 ( 3.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/ 328 ( 5.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.67 ( 0.32, 1.34)    | 0.2577           |                         |
| III                                         | 12/ 240 ( 5.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 27/ 233 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) |          | 0.43 ( 0.21, 0.83)    | 0.0127           |                         |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8653                  |
| yes                                         | 15/ 190 ( 7.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 33/ 217 ( 15.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.53 ( 0.28, 0.96)    | 0.0376           |                         |
| no                                          | 20/ 626 ( 3.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 37/ 598 ( 6.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.53 ( 0.30, 0.90)    | 0.0203           |                         |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9692                  |
| <1 year                                     | 31/ 670 ( 4.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 62/ 664 ( 9.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.51 ( 0.33, 0.77)    | 0.0017           |                         |
| >=1 year                                    | 4/ 146 ( 2.7)     | NE ( NE , NE ) |          | 8/ 151 ( 5.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.53 ( 0.14, 1.68)    | 0.2896           |                         |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0281                  |
| yes                                         | 26/ 648 ( 4.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 65/ 671 ( 9.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.42 ( 0.26, 0.66)    | 0.0001           |                         |
| no                                          | 9/ 168 ( 5.4)     | NE ( NE , NE ) |          | 5/ 144 ( 3.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 1.62 ( 0.56, 5.28)    | 0.3807           |                         |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.7016                  |
| T1                                          | 7/ 265 ( 2.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 9/ 269 ( 3.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.81 ( 0.29, 2.18)    | 0.6762           |                         |
| T2                                          | 14/ 336 ( 4.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 25/ 311 ( 8.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.27, 1.02)    | 0.0610           |                         |
| T3 and above                                | 5/ 75 ( 6.7)      | NE ( NE , NE ) |          | 10/ 74 ( 13.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.48 ( 0.15, 1.34)    | 0.1672           |                         |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9953                  |
| Anthracycline only                          | 0/ 84 ( 0.0)      | NE ( NE , NE ) |          | 2/ 78 ( 2.6)    | NE ( NE , NE ) | NE       | NE                    | NE               |                         |
| Anthracycline + Taxane                      | 28/ 534 ( 5.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 56/ 543 ( 10.3) | NE ( NE , NE ) |          | 0.51 ( 0.32, 0.80)    | 0.0034           |                         |
| Taxane only                                 | 7/ 197 ( 3.6)     | NE ( NE , NE ) |          | 12/ 192 ( 6.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.60 ( 0.22, 1.49)    | 0.2760           |                         |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) | NE       | NE                    | NE               |                         |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from stratified Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

Stratification factors: Prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (&lt;=3 or &gt;= 4).

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 01MAR2017)  
HRC-Status: positive  
Updated 5-year DDCIS (months) - with censoring for 2 missing visits, no data truncation - Subgroup analysis  
Primary Analysis Population

Version: Final

| Subgroup Level                              | Neratinib (N=816) |                |          | Placebo (N=815) |                |          | Unstratified Analysis |                  | p-Value for interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|-----------------|----------------|----------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)        | Median         | (95% CI) | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank p-Value |                         |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  |                         |
| <=3 positive nodes                          | 40/ 580 ( 6.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 60/ 582 ( 10.3) | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.45, 1.01)    | 0.0583           | 0.1767                  |
| >=4 positive nodes                          | 20/ 236 ( 8.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 46/ 233 ( 19.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.43 ( 0.25, 0.71)    | 0.0011           |                         |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.3226                  |
| 0 positive nodes                            | 6/ 187 ( 3.2)     | NE ( NE , NE ) |          | 14/ 188 ( 7.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.49 ( 0.17, 1.22)    | 0.1363           |                         |
| 1-3 positive nodes                          | 34/ 393 ( 8.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 46/ 394 ( 11.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.72 ( 0.46, 1.12)    | 0.1498           |                         |
| >=4 positive nodes                          | 20/ 236 ( 8.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 46/ 233 ( 19.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.43 ( 0.25, 0.71)    | 0.0011           |                         |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9607                  |
| sequential with chemotherapy                | 21/ 310 ( 6.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 36/ 307 ( 11.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.57 ( 0.33, 0.96)    | 0.0370           |                         |
| concurrent with chemotherapy                | 39/ 506 ( 7.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 70/ 508 ( 13.8) | NE ( NE , NE ) |          | 0.58 ( 0.39, 0.85)    | 0.0055           |                         |
| Age                                         |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.0840                  |
| <65 years                                   | 51/ 729 ( 7.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 96/ 722 ( 13.3) | NE ( NE , NE ) |          | 0.52 ( 0.37, 0.73)    | 0.0002           |                         |
| >=65 years                                  | 9/ 87 ( 10.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 10/ 93 ( 10.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.25 ( 0.50, 3.11)    | 0.6229           |                         |
| Region                                      |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9207                  |
| North America                               | 18/ 303 ( 5.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 29/ 275 ( 10.5) | NE ( NE , NE ) |          | 0.59 ( 0.32, 1.04)    | 0.0710           |                         |
| Europe                                      | 29/ 389 ( 7.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 57/ 403 ( 14.1) | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.34, 0.83)    | 0.0058           |                         |
| Rest of the World                           | 13/ 124 ( 10.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 20/ 137 ( 14.6) | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.33, 1.35)    | 0.2747           |                         |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.4652                  |
| premenopausal                               | 32/ 425 ( 7.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 60/ 417 ( 14.4) | NE ( NE , NE ) |          | 0.51 ( 0.33, 0.78)    | 0.0018           |                         |
| postmenopausal                              | 28/ 391 ( 7.2)    | NE ( NE , NE ) |          | 46/ 398 ( 11.6) | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.41, 1.05)    | 0.0806           |                         |
| Stage                                       |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6952                  |
| I                                           | 3/ 94 ( 3.2)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 100 ( 4.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.86 ( 0.17, 3.91)    | 0.8458           |                         |
| II                                          | 20/ 347 ( 5.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 32/ 328 ( 9.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.60 ( 0.34, 1.03)    | 0.0660           |                         |
| III                                         | 19/ 240 ( 7.9)    | NE ( NE , NE ) |          | 39/ 233 ( 16.7) | NE ( NE , NE ) |          | 0.48 ( 0.27, 0.81)    | 0.0066           |                         |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9106                  |
| yes                                         | 24/ 190 ( 12.6)   | NE ( NE , NE ) |          | 48/ 217 ( 22.1) | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.34, 0.91)    | 0.0192           |                         |
| no                                          | 36/ 626 ( 5.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 58/ 598 ( 9.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.61 ( 0.40, 0.92)    | 0.0191           |                         |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.6281                  |
| <1 year                                     | 52/ 670 ( 7.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 95/ 664 ( 14.3) | NE ( NE , NE ) |          | 0.55 ( 0.39, 0.77)    | 0.0005           |                         |
| >=1 year                                    | 8/ 146 ( 5.5)     | NE ( NE , NE ) |          | 11/ 151 ( 7.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.74 ( 0.29, 1.84)    | 0.5227           |                         |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.2150                  |
| yes                                         | 47/ 648 ( 7.3)    | NE ( NE , NE ) |          | 93/ 671 ( 13.9) | NE ( NE , NE ) |          | 0.53 ( 0.37, 0.74)    | 0.0003           |                         |
| no                                          | 13/ 168 ( 7.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 13/ 144 ( 9.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.92 ( 0.42, 1.99)    | 0.8224           |                         |
| T-stage                                     |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.8203                  |
| T1                                          | 10/ 265 ( 3.8)    | NE ( NE , NE ) |          | 17/ 269 ( 6.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.60 ( 0.27, 1.30)    | 0.2018           |                         |
| T2                                          | 24/ 336 ( 7.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 41/ 311 ( 13.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.56 ( 0.34, 0.92)    | 0.0236           |                         |
| T3 and above                                | 7/ 75 ( 9.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 15/ 74 ( 20.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.45 ( 0.17, 1.07)    | 0.0731           |                         |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                 |                |          |                       |                  | 0.9333                  |
| Anthracycline only                          | 3/ 84 ( 3.6)      | NE ( NE , NE ) |          | 4/ 78 ( 5.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.74 ( 0.15, 3.35)    | 0.6897           |                         |
| Anthracycline + Taxane                      | 45/ 534 ( 8.4)    | NE ( NE , NE ) |          | 84/ 543 ( 15.5) | NE ( NE , NE ) |          | 0.54 ( 0.37, 0.77)    | 0.0007           |                         |
| Taxane only                                 | 12/ 197 ( 6.1)    | NE ( NE , NE ) |          | 18/ 192 ( 9.4)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.33, 1.43)    | 0.3253           |                         |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 0/ 2 ( 0.0)     | NE ( NE , NE ) |          | NE                    | NE               |                         |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from stratified Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

Stratification factors: Prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (&lt;=3 or &gt;= 4).

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

Pierre Fabre Pharma GmbH  
3144A2-3004-WW - (Snapshot Date: 01MAR2017)

HRC-Status: positive

Time to subsequent Anti-cancer Therapy (months) - Subgroup analysis

Primary Analysis Population

Version: Final

| Subgroup<br>Level                           | Neratinib (N=816) |                |          | Placebo (N=815)  |                |          | Unstratified Analysis |                     | p-Value for<br>interaction |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------|----------|------------------|----------------|----------|-----------------------|---------------------|----------------------------|
|                                             | n/ N (%)          | Median         | (95% CI) | n/ N (%)         | Median         | (95% CI) | Hazard Ratio (95% CI) | log-rank<br>p-Value |                            |
| Nodal-Status                                |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     |                            |
| <=3 positive nodes                          | 86/ 580 ( 14.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 104/ 582 ( 17.9) | NE ( NE , NE ) |          | 0.85 ( 0.64, 1.13)    | 0.2695              | 0.3091                     |
| >=4 positive nodes                          | 42/ 236 ( 17.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 63/ 233 ( 27.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.44, 0.97)    | 0.0347              |                            |
| Nodal-Status (3 cat.)                       |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.6396                     |
| 0 positive nodes                            | 19/ 187 ( 10.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 26/ 188 ( 13.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.85 ( 0.46, 1.53)    | 0.5877              |                            |
| 1-3 positive nodes                          | 67/ 393 ( 17.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 78/ 394 ( 19.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.60, 1.16)    | 0.2800              |                            |
| >=4 positive nodes                          | 42/ 236 ( 17.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 63/ 233 ( 27.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.66 ( 0.44, 0.97)    | 0.0347              |                            |
| Prior Trastuzumab                           |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.4305                     |
| sequential with chemotherapy                | 38/ 310 ( 12.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 54/ 307 ( 17.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.69 ( 0.45, 1.03)    | 0.0730              |                            |
| concurrent with chemotherapy                | 90/ 506 ( 17.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 113/ 508 ( 22.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.83 ( 0.63, 1.10)    | 0.1979              |                            |
| Age                                         |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.8233                     |
| <65 years                                   | 119/ 729 ( 16.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 152/ 722 ( 21.1) | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.61, 0.98)    | 0.0372              |                            |
| >=65 years                                  | 9/ 87 ( 10.3)     | NE ( NE , NE ) |          | 15/ 93 ( 16.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.77 ( 0.32, 1.74)    | 0.5405              |                            |
| Region                                      |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.8004                     |
| North America                               | 43/ 303 ( 14.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 54/ 275 ( 19.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.75 ( 0.50, 1.12)    | 0.1626              |                            |
| Europe                                      | 67/ 389 ( 17.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 87/ 403 ( 21.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.82 ( 0.59, 1.13)    | 0.2203              |                            |
| Rest of the World                           | 18/ 124 ( 14.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 26/ 137 ( 19.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.72 ( 0.39, 1.30)    | 0.2765              |                            |
| Menopausal Status                           |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.1672                     |
| premenopausal                               | 74/ 425 ( 17.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 104/ 417 ( 24.9) | NE ( NE , NE ) |          | 0.68 ( 0.50, 0.91)    | 0.0097              |                            |
| postmenopausal                              | 54/ 391 ( 13.8)   | NE ( NE , NE ) |          | 63/ 398 ( 15.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.95 ( 0.66, 1.36)    | 0.7630              |                            |
| Stage                                       |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.5797                     |
| I                                           | 11/ 94 ( 11.7)    | NE ( NE , NE ) |          | 11/ 100 ( 11.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 1.16 ( 0.50, 2.72)    | 0.7227              |                            |
| II                                          | 46/ 347 ( 13.3)   | NE ( NE , NE ) |          | 63/ 328 ( 19.2)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.70 ( 0.48, 1.02)    | 0.0627              |                            |
| III                                         | 42/ 240 ( 17.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 56/ 233 ( 24.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.73 ( 0.49, 1.09)    | 0.1293              |                            |
| Prior neoadjuvant therapy                   |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.8083                     |
| yes                                         | 42/ 190 ( 22.1)   | NE ( NE , NE ) |          | 58/ 217 ( 26.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.81 ( 0.54, 1.20)    | 0.2854              |                            |
| no                                          | 86/ 626 ( 13.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 109/ 598 ( 18.2) | NE ( NE , NE ) |          | 0.78 ( 0.59, 1.04)    | 0.0908              |                            |
| Time from last Trastuzumab to Randomization |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.4433                     |
| <1 year                                     | 114/ 670 ( 17.0)  | NE ( NE , NE ) |          | 145/ 664 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) |          | 0.80 ( 0.63, 1.02)    | 0.0784              |                            |
| >=1 year                                    | 14/ 146 ( 9.6)    | NE ( NE , NE ) |          | 22/ 151 ( 14.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.64 ( 0.32, 1.23)    | 0.1827              |                            |
| Prior radiotherapy                          |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.6840                     |
| yes                                         | 107/ 648 ( 16.5)  | NE ( NE , NE ) |          | 146/ 671 ( 21.8) | NE ( NE , NE ) |          | 0.77 ( 0.60, 0.99)    | 0.0419              |                            |
| no                                          | 21/ 168 ( 12.5)   | NE ( NE , NE ) |          | 21/ 144 ( 14.6)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.90 ( 0.49, 1.66)    | 0.7387              |                            |
| T-stage                                     |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.8791                     |
| T1                                          | 37/ 265 ( 14.0)   | NE ( NE , NE ) |          | 45/ 269 ( 16.7)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.84 ( 0.54, 1.29)    | 0.4234              |                            |
| T2                                          | 46/ 336 ( 13.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 63/ 311 ( 20.3)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.71 ( 0.48, 1.03)    | 0.0728              |                            |
| T3 and above                                | 15/ 75 ( 20.0)    | NE ( NE , NE ) |          | 19/ 74 ( 25.7)   | NE ( NE , NE ) |          | 0.76 ( 0.38, 1.50)    | 0.4348              |                            |
| Prior anti-cancer therapy                   |                   |                |          |                  |                |          |                       |                     | 0.9972                     |
| Anthracycline only                          | 7/ 84 ( 8.3)      | NE ( NE , NE ) |          | 9/ 78 ( 11.5)    | NE ( NE , NE ) |          | 0.77 ( 0.28, 2.07)    | 0.6076              |                            |
| Anthracycline + Taxane                      | 93/ 534 ( 17.4)   | NE ( NE , NE ) |          | 121/ 543 ( 22.3) | NE ( NE , NE ) |          | 0.77 ( 0.59, 1.01)    | 0.0625              |                            |
| Taxane only                                 | 28/ 197 ( 14.2)   | NE ( NE , NE ) |          | 36/ 192 ( 18.8)  | NE ( NE , NE ) |          | 0.83 ( 0.50, 1.35)    | 0.4541              |                            |
| Neither Anthracycline or Taxane             | 0/ 1 ( 0.0)       | NE ( NE , NE ) |          | 1/ 2 ( 50.0)     | NE (55.1, NE ) |          | NE                    | NE                  |                            |

Median calculated using Kaplan-Meier method.

Hazard Ratio from a Cox Proportional Hazards model. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

2-sided log-rank test was used.

p-Value for interaction from stratified Cox Proportional Hazards model with treatment, subgroup and treatment-by-subgroup interaction as covariates.

Stratification factors: Prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (<=3 or >= 4).

Since only raw data for Part B is available, patients having Anti-cancer Therapy after treatment end date, or randomization date if patient had no therapy, are included only.